

Aus der Orthopädischen Klinik und Poliklinik
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Dipl.-Ing. V. Jansson

**Einfluss der Polymerisationstemperatur
von Knochenzement auf den Spinalkanal
bei der perkutanen Vertebroplastie**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Nicole Zolyniak
aus München

2009

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Peter Müller

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Wolfgang Böcker

Prof. Dr. med. Stefan Milz

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 19.11.2009

1. Einleitung	6
1.1 Vertebroplastie und Kyphoplastie	9
1.1.1 Indikation und Kontraindikation	11
1.1.2 Durchführung	12
1.1.3 Komplikationen	15
1.2 Osteosynthesematerialien	16
1.2.1 Acryle	17
1.2.2 Kalziumphosphat	18
1.3 Grundlagen der Aushärtung von PMMA	18
2. Aufgabenstellung	21
3. Material und Methode	22
3.1 Material	22
3.1.1 Wirbelkörper	22
3.1.2 Thermoelemente und technische Geräte	23
3.1.3 Knochenzement	23
3.2 Methode	24
3.2.1 Versuchsaufbau	24
3.2.2 Durchführung	26
3.3 Statistik und Auswertung	26
4. Ergebnisse	28
5. Diskussion	32
5.1 Inhalt und Ergebnisübersicht	32
5.2 Hitzeempfindlichkeit verschiedener Gewebe	32
5.2.1 Hitzeempfindlichkeit von Osteoblasten	34
5.2.2 Hitzeempfindlichkeit von Tumorgewebe	36
5.2.3 Hitzeempfindlichkeit neuraler Strukturen	37
5.3 Temperaturentwicklung bei Polymerisation des Biomet Bone Cement V	40

5.3.1 Art des Mischen und auf den Zement einwirkende Drücke	41
5.3.2 Wärmeleitfähigkeit und Wärmekapazität	41
5.3.3 Volumen des Zementes	42
5.3.4 Eingangsbedingungen	43
5.3.5 Mischverhältnis von flüssiger und fester Phase des Zementes	43
5.3.6 Aushärtedauer	44
5.3.7 Abführrate der Hitze	44
5.4 Schmerzlinderung durch Polymerisationshitze	45
5.5 Material und Methodik	46
5.5.1 Auswahl und Präparation der Wirbelkörper	46
5.5.2 Lage der Messsonden	47
5.5.3 Füllmenge und Lokalisation des Zementes	48
5.5.4 Messmethode	48
5.6 Vergleich des vorliegenden Modells mit Ergebnissen in der Literatur	48
6. Zusammenfassung	52
7. Literaturverzeichnis	53
8. Danksagung	69

ASA	American Society of Anesthetists
BMD	Bone Mineral Density, Knochendichte
BWS	Brustwirbelsäule
CaP	Kalzium-Phosphat
CT	Computertomographie
DXA	Dual-Energy X-Ray Absorptiometrie, Knochendichtemessung
HWK	Halswirbelkörper
Hz	Hertz, 1/Sekunde
KM	Kontrastmittel
LWS	Lendenwirbelsäule
LWK	Lendenwirbelkörper
min	Minute
MRT	Magnetresonanztomographie
NaCl	Natriumchlorid
P/L	Powder/Liquid Verhältnis von fester zu flüssiger Phase des PMMA
PMMA	Polymethylmethacrylat
VAS	Visuelle Analog Skala Methode zur Objektivierung der Schmerzstärke
WK	Wirbelkörper
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

2003 litten in Deutschland 6,5 Millionen Frauen und 1,3 Millionen Männer über 50 Jahre an Osteoporose. 4,3% der 7,8 Millionen deutschen Osteoporose-Patienten erlitten im selben Jahr eine osteoporotische Fraktur. Hüftgelenknahe Frakturen, Handgelenkfrakturen und Wirbelkörperfraktur waren hierbei die häufigsten (50). Insgesamt sind 85% dieser Frakturen ab dem 85. Lebensjahr auf Osteoporose zurückzuführen (72). Anhand dieser Zahlen kann man erkennen, dass die Osteoporose am ehesten eine Erkrankung des höheren Lebensalters ist (33). Diese Erkrankung stellt aufgrund der demographischen Entwicklung nicht nur aus medizinischer, sondern auch aus wirtschaftlicher Sicht ein nicht zu vernachlässigendes Krankheitsbild dar, zumal sich bereits 2003 die dadurch anfallenden Kosten auf 5,4 Milliarden Euro beliefen (49).

Der Knochen, vor allem der des Stützskeletts, muss verschiedensten Anforderungen Rechenschaft tragen. Zum einen muss er stabil genug sein, dem Menschen Halt zu geben, zum anderen muss er über genügend Elastizität verfügen, um den Kompressions- oder Zugkräften des täglichen Lebens standzuhalten. Diese scheinbar gegensätzlichen Eigenschaften werden durch ein kompliziertes Zusammenspiel von Osteoblasten mit Osteoklasten sowie unterschiedlichster Transmittern und Hormonen gewährleistet (101).

Der Knochen besteht aus einer Grundsubstanz, in der sowohl genannte Zellen als auch anorganische Mineralsalze eingebettet sind. Durch die auf ihn einwirkenden Kräfte verändert sich je nach Beanspruchung die innere Struktur. Das bedeutet, dass stets physiologische Knochenan- und Knochenabbauvorgänge stattfinden (86, 101). Bis ungefähr zum dreißigsten Lebensjahr überwiegt insgesamt gesehen der Knochenaufbau. Dieses Ungleichgewicht endet mit dem Erreichen der Peak Bone Mass. Das ist der höchste Gehalt an Knochendichte den der Mensch haben wird. Der Übergang vom natürlichen Alterungsprozess des Knochens zur manifesten Osteoporose verläuft schleichend, denn nach Erreichen der Peak Bone Mass finden im Laufe des Alterungsprozesses relativ vermehrt Knochenabbauvorgänge statt. Der Knochen verliert hierbei eine seiner typischen Eigenschaften: seine Festigkeit (91).

Ob sich jedoch eine manifeste Osteoporose entwickelt, hängt von verschiedenen Faktoren ab, die nur teilweise zu beeinflussen sind.

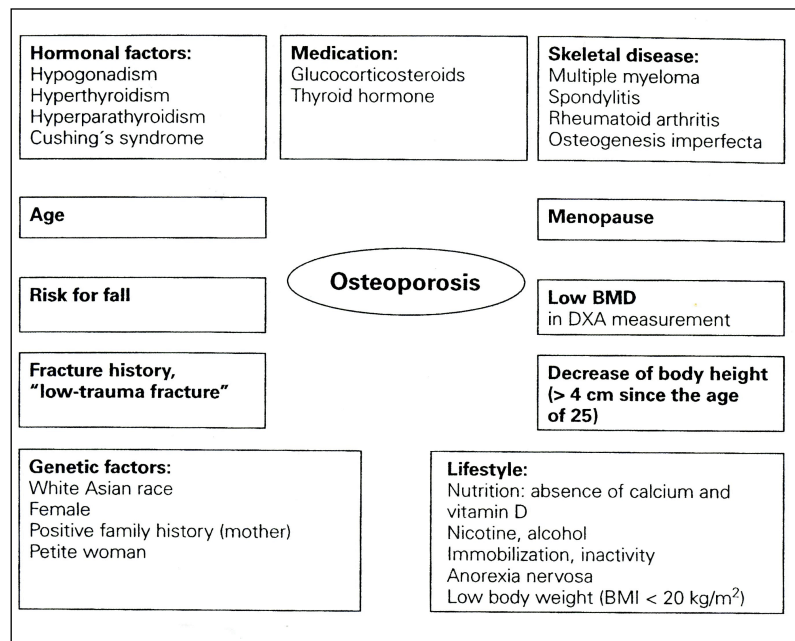


Abbildung 1: Hauptrisikofaktoren für Osteoporose (91).

Die primäre Osteoporose unterteilt man in Typ I oder postmenopausale Osteoporose sowie Typ II oder senile Osteoporose. Die postmenopausale Osteoporose entsteht durch einen Mangel an Östrogen oder Testosteron (bei Männern) mit Überwiegen der Osteoklastenzahl und -aktivität. Der Typ II kommt bei beiden Geschlechtern als Alterungsprozess gleichermaßen vor. Die sekundäre Osteoporose schließlich ist Folge bestimmter Einflüsse oder Erkrankungen bzw. Medikamente (91).

Die Diagnose der Osteoporose stützt sich auf die Bone Mineral Density (BMD). Sie wird durch nicht-invasives Messen der Knochenmineraldichte von proximalen Femur, distalem Radius oder LWS durch quantitative Computertomographie oder duale Röntgenstrahlenabsorption ermittelt (68, 91).

Die WHO gab diesbezüglich Richtlinien heraus, die den normalen BMD-Wert bei einem T-Score > - 1 Standardabweichung definieren, wobei als Richtlinie der T-Score eines jungen, normalen Erwachsenen desselben Geschlechtes und der gleichen ethnischen Herkunft gilt. Bei einem T-Score von -1 bis -2,5 Standardabweichung spricht man von Osteopenie, bei einem T-Score < - 2,5 Standardabweichung von

Osteoporose. Eine manifeste Osteoporose bedeutet ein T-Score von $< -2,5$ Standardabweichung plus Fraktur als klinische Manifestationsform (106).

Eine Konsensus-Definition aus dem Jahr 2001 beleuchtet den pathophysiologischen Aspekt der Osteoporose: „Osteoporose ist als generalisierte Skeletterkrankung definiert, die durch eine unzureichende Knochenfestigkeit charakterisiert ist, welche zu einem erhöhten Frakturrisiko prädisponiert. Die Knochenfestigkeit spiegelt dabei primär das Zusammenwirken von Knochenmineraldichte und Knochenqualität wider.“ (20, 54)

Die Wichtigkeit von rascher Diagnostik und adäquater Therapie zeigt sich im linearen Zusammenhang zwischen der funktionellen Beeinträchtigung und klinischen Deformierung der Wirbelsäule. Es kommt mit dem Auftreten der symptomatischen Wirbelkörperfraktur zu deutlich verminderter Lebensqualität (62) und statistisch gesehen erhöhter Morbidität und Mortalität (32, 48, 58, 93).

Viele der Wirbelkörperfrakturen werden aufgrund ihrer variablen Klinik nicht als solche erkannt, zumal nur wenige symptomatisch sind (31). Diejenigen jedoch, die symptomatisch sind, gehen mit wochen- oder monatelangen, teilweise unerträglichen Schmerzen, Höhenabnahme der Wirbelkörper mit Kyphosierung und veränderter Statik, sowie Beeinträchtigungen innerer Organe mit verminderter Lungenfunktion oder neurologischen Defiziten einher (88, 93).

Die Diagnostik der Wirbelkörperfraktur führt in Zusammenarbeit von Radiologen und Klinikern über die körperliche Untersuchung zu Röntgen, CT oder MR (107) zu bereits genannter Knochendichtemessung (68). Bei pathologischen Befunden ohne Frakturnachweis kommt zunächst die medikamentöse Steigerung der Knochendichte durch Hemmung der Osteoklasten oder Stimulation der Osteoblasten mit Kalziumpräparaten, Vitamin D, Bisphosphonaten, Parathormon oder Strontium zum Einsatz. Östrogene werden vor allem menopausalen Frauen in prophylaktischer Absicht verabreicht (50, 91).

Ist eine osteoporotische Wirbelkörperfraktur eingetreten, empfahl man noch vor einigen Jahren zunächst konservative Therapie: Bettruhe, Analgetika, Korsettversorgung und Physiotherapie (50, 67, 83, 91).

Die folgende, oftmals wochenlange, Immobilität der Patienten begünstigt das Auftreten von Pneumonien, tiefer Beinvenenthrombose, pulmonalen Embolien und Dekubitus. Sie verstärkt ebenso den Verlust an Knochensubstanz, was schließlich in einen Teufelskreis aus Immobilität, Demineralisierung, Fraktur, Schmerzen und Immobilität münden kann (10).

1.1 Vertebroplastie und Kyphoplastie

Zum Umbruch in der Therapie von Wirbelkörperfrakturen kam es 1987. Galibert und Deramont injizierten unter Bildwandlerkontrolle den Acrylzement Polymethylmethacrylat in einen durch ein Hämangiom fast völlig zerstörten Wirbelkörper. Die Verwendung von Zement in der Chirurgie war zu diesem Zeitpunkt keine Innovation. Sie blickte vielmehr auf eine lange Entwicklungsgeschichte zurück (38):

1890	Themistockles Gluck (Kollophonium, Bimsstein, Gips)
1902	Erste PMMA Synthese
1936	Industrielle PMMA Produktion
1939	Deckung von Schädeldefekten am Tier
1940	Deckung von Schädeldefekten am Mensch
1943	Polymerisation von PMMA bei Raumtemperatur
1946	Hüftimplantat aus PMMA (Gebr. Judet)
1955	Füllung von Wirbelkörpern (Idlberger)
1959	Fixierung von Femurschaft und Pfanne mit Zement (Sir John Charnley)
1969	Zufügung von Antibiotika zum Zement (Buchholz)
1969	Entwicklung Rifabacin-Palacos R (Fa. Merck, Darmstadt)
1987	Vertebroplastie

Mit dieser neuen Technik, der Vertebroplastie, sollte in erster Linie eine Tumorembolisation und Wirbelstabilisation erfolgen. Aufgrund der hervorragenden

und raschen analgetischen Ergebnisse in der Folgezeit, wurden osteoporotische Frakturen mittels perkutaner Vertebroplastie augmentiert und zum ersten Mal 1994 beschrieben (42).

Die Weiterentwicklung zur Kyphoplastie erfolgte durch den Orthopäden Dr. Mark Reiley zu Beginn der neunziger Jahre des letzten Jahrhunderts. Hierbei wird im eingesinterten Wirbelkörper mittels eines Ballons eine Höhle präformiert und der Zement in diese eingebracht. Der Wirbelkörper wird durch den Ballon zuerst aufgerichtet und anschließend durch den Zement stabilisiert (70).

Mittlerweile entwickelten sich die minimalinvasiven Verfahren perkutane Vertebroplastie und die Kyphoplastie zu Standardverfahren in der Behandlung von Wirbelkörperfrakturen. Diese Behandlungsformen führen zu einer fast sofortigen Schmerzlinderung und deutlichen Verkürzung der Hospitalisierungs- und Liegezeit auf im Mittel 2,6 Tage, deren Dauer für konservative Therapie bei osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen mit ungefähr 35 Tagen angegeben wurde (9, 24, 53).

Obwohl sich Vertebroplastie und Kyphoplastie im Prinzip sehr ähneln, gibt es einige Unterschiede in den Behandlungsformen, die man bei der Wahl der geeigneten Therapie bedenken sollte: Ein Unterschied zwischen Vertebro- und Kyphoplastie besteht in den Kosten für die Behandlung eines Wirbelkörpers. Armsen veranschlagt zum Beispiel für das Material der Vertebroplastie ca. 200 Euro im Vergleich zur Kyphoplastie mit ca. 3000 Euro (5). Bei der Kyphoplastie wurde bereits eine Höhle für den Zement geschaffen. So kann zum einen der Wirbelkörper wieder aufgerichtet werden und zum anderen der Applikationsdruck geringer gehalten werden, als bei der perkutanen Vertebroplastie. Dies führt zu einem geringeren Austritt von Zement in den paravertebralen Venenplexus, eine der häufigsten Komplikationen der perkutanen Vertebroplastie (46). Eine Einschränkung für die Kyphoplastie besteht im Alter der Frakturen. Ein Wiederaufrichten der Wirbelkörperhöhe kann bis 3 Monate nach dem Ereignis erwartet werden (43). Berlemann et al. bevorzugen die Kyphoplastie gegenüber der perkutanen Vertebroplastie bei angestrebter oder möglicher Reposition des Wirbelkörpers, genauer gesagt bei (12):

- Höhenverlust $>1/3$ oder Kyphosierung $> 10\%$
- Deutlicher Deformierung des Wirbelkörpers
- Sinterung jünger als 8 Wochen
- Relativ jungen und aktiven Patienten

Ob und inwieweit die Kyphoplastie die perkutane Vertebroplastie in der Zukunft ersetzen oder ergänzen kann, werden Langzeitstudien noch ergeben müssen (46).

1.1.1 Indikation und Kontraindikation

Die Vertebro- oder Kyphoplastie dienen in hohem Maße dazu, die Lebensqualität der betroffenen Personen zu verbessern (71) und sind mittlerweile generell bei schmerzhaften Wirbelkörperfrakturen in Betracht zu ziehen (41, 45, 69, 80). Diese können durch:

- Osteoporose,
- gut- oder bösartige Tumoren, oder deren Filiae,
- Osteonekrose, oder
- Traumen entstanden sein.

Beste Ergebnisse, also rasche und dauerhafte Stabilität und Schmerzfreiheit, werden erzielt, wenn man neben der genauen Indikationsstellung zusätzliche Kriterien beachtet:

- Es besteht der diskrete Trend, dass Patienten mit weniger als 2 Wirbelkörperfrakturen bessere Ergebnisse bezüglich der Schmerzlinderung zeigen, als Patienten mit multiplen Frakturen (4).
- Das Risiko kardiopulmonaler Komplikationen steigt mit dem ASA Score (4), weswegen diesem besondere Bedeutung geschenkt werden sollte.
- Auch bei einer Höhenminderung von über 70% ist die Vertebroplastie oder Kyphoplastie nicht unbedingt als Therapie zu empfehlen, da die Höhe des Wirbelkörpers nur bedingt wieder aufgerichtet werden kann (4).

Absolute Kontraindikationen für perkutane Vertebroplastie und Kyphoplastie sind einigen Autoren zufolge (9, 12, 41):

- Infektionen
- Allergien auf verwendete Materialien
- technische Schwierigkeiten wie mangelhafte Lokalisation der Landmarken
- schwere kardiopulmonale Erkrankungen
- nicht beherrschbare Koagulopathie
- zu starke Wirbelkörpersinterung
- Epidurale Aussackungen
- mehr als 5 Metastasen bzw. diffuse Metastasierung
- fehlende Übereinstimmung von Klinik und bildgebender Diagnostik

Im optimalen Fall zeigt der Patient in der klinischen Untersuchung einen regelrechten Allgemeinzustand und kann, sofern man die Behandlung in Lokalanästhesie anstrebt, mindestens 30 Minuten die Bauchlage einnehmen. Die Schmerzen sollten sich bei Belastung verstärken, lokal eingrenzbar sein und nicht radikulär ausstrahlen (15, 56). In der bildgebenden Diagnostik sollte die Lokalisation der Fraktur mit dem klinischen Bild der frischen Wirbelkörperfraktur übereinstimmen (22, 56). Durch die Bildgebung wird auch die genaue Lokalisation und Größe der Läsion und deren umliegender Strukturen bestimmt. Von ausserordentlicher Wichtigkeit ist die intakte Wirbelkörperhinterkante und der Ausschluss von Lysen, um die Komplikation des Zementaustrittes gering zu halten (22).

1.1.2 Durchführung

Aufgrund möglicher Komplikationen wird empfohlen, die perkutane Vertebroplastie/ Kyphoplastie in spezialisierten Zentren und nach Diagnose durch ein multidisziplinäres Team durchzuführen (22). Der Patient wird auf die Operation vorbereitet und auf einem strahlendurchlässigen Operationstisch gelagert (Abbildung 2).

Im Gegensatz zur Kyphoplastie wird die Vertebroplastie für gewöhnlich in Lokalanästhesie durchgeführt (57). Um Schmerzen und Stress weiter zu reduzieren empfiehlt sich zusätzlich eine Neuroleptanalgesie (39, 56).

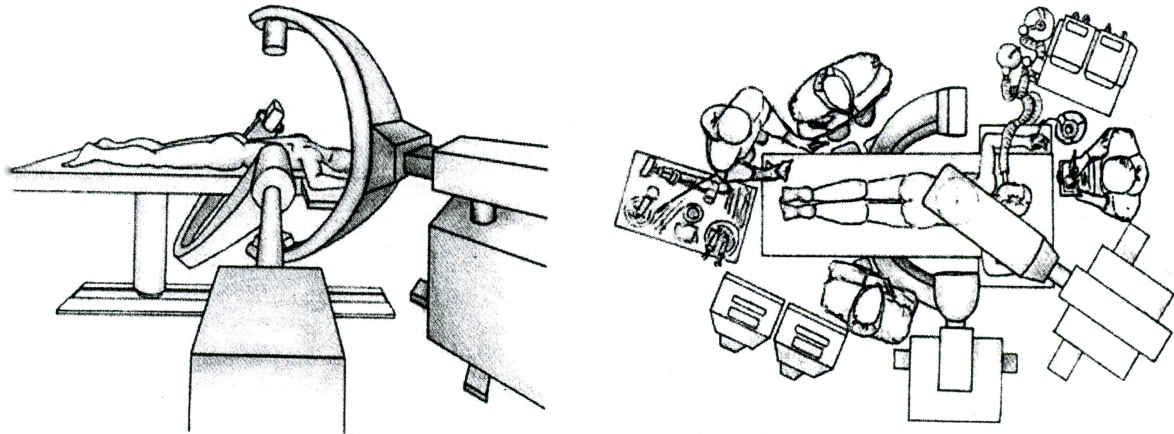


Abbildung 2: Lagerung des Patienten (15)

Nachdem das Operationsfeld desinfiziert wurde, wird die Höhe der Läsion mittels anteriorer/posteriorer und lateraler Durchleuchtung bestätigt (15). Nach Infiltration mit Lokalanästhetikum wird die Stichinzision gesetzt und der Kanal bis zum Periost mit Lokalanästhetikum infiltriert. Anschließend wird eine Kanüle mit der Spitze im vorderen Drittel des Wirbelkörpers oder innerhalb des Tumors im betroffenen Wirbelkörper positioniert (39). Die Zugangswege können entsprechend der Lokalisation der Läsion variieren (15, 69). Unter nochmaliger Durchleuchtung wird der korrekte Sitz der Kanüle bestätigt.

Führt man eine perkutane Vertebroplastie durch, ist dies der Zeitpunkt den Zement vorzubereiten und die zwei Phasen des PMMA zu mischen. Ferner kann man zum Knochenzement bei immunsupprimierten Patienten Tobramycin oder ein anderes Antibiotikum zufügen (69). Führt man eine Kyphoplastie durch, wird nun ein Kanal für den Expander vorbereitet. Dieser Kanal sollte im unteren Drittel des Wirbelkörpers liegen und sich bis zum vorderen Rand ausdehnen. In diesen werden die Expander vorgeschoben und langsam, unter strenger Monitorüberwachung, aufgedehnt. Sobald die Deckplatte reponiert werden konnte, wird der Expander entfernt und die Höhle mit Knochenzement gefüllt (15).

Bei Injektion des Zementes müssen einige Dinge beachtet werden: Die Vertebroplastiekanüle sollte einen möglichst großen Durchmesser haben, um nach dem Hagen-Poiseuille'schen Gesetz den Applikationsdruck auf geringem Niveau (47, 85) zu halten.

$$I = r_i^4 \pi \Delta P / 8 \eta l$$

Hagen-Poiseuille'sches Gesetz: I = Stromstärke, r_i = Innenradius, ΔP = Druckdifferenz, η = Viskosität und l = Länge des Rohres (89)

Ebenso muss eine optimale Dosierbarkeit des Zementes gewährleistet sein. Das erreicht man zum einen durch die Wahl einer entsprechenden Nadel oder eines Druckregulators (2, 40), zum anderen durch Injektion des Zementes bei Erreichen einer bestimmten Konsistenz, genau beim Übertritt von der flüssigen in die feste Phase (39). Dadurch können Komplikationen wie Austritt des noch zu flüssigen Zementes in benachbarte Strukturen verringert werden.

Die Menge des zu injizierenden Zementes variiert in der Literatur je nach Operateur, Lokalisation und Krankheitsbild. Es finden sich dementsprechend Daten zwischen 1,5 und 12 ml (39, 75). Ob es eine bestimmte Mindestmenge zur Schmerzreduktion oder Stabilisierung gibt, ist nicht bekannt (23, 41, 53), wohl aber, dass nicht der gesamte Wirbelkörper oder die gesamte Läsion aufgefüllt werden muss, um ein zufriedenstellendes Ergebnis zu erreichen (21, 23).

Die Injektion muss sofort beendet werden, wenn der Zement in paravertebrale Venen austritt oder sich in den anterioren internen Venenplexus zeigt, durch die Deckplatte dringt oder das hintere Viertel des Wirbelkörpers erreicht hat (39, 41).

In einer exothermen Reaktion härtet der Zement in ungefähr 20 Minuten aus. 90% seiner endgültigen Festigkeit erreicht er innerhalb einer Stunde (69).

Vor einigen Jahren noch hatten die Patienten nach der Intervention die folgenden 24 Stunden Bettruhe zu halten (44). Mittlerweile werden sie schon nach 3-4 Stunden mobilisiert und der Krankenhausaufenthalt beträgt im Mittel nur 2.6 Tage (53). Auch ambulante Durchführung ist möglich, der Patient sollte jedoch wegen möglicher Komplikationen, bis zu 3 Stunden unter Beobachtung stehen (69).

1.1.3 Komplikationen

Die seltenen und klinisch meist harmlosen Komplikationen entstehen vor allem bei einer unkritischen Patientenauswahl, bei Injektion einer zu großen Menge oder noch zu flüssigem Zementes (74). Metastatische Läsionen prädisponieren am ehesten für Komplikationen, gefolgt von spinalen Angiomen und osteoporotischen Frakturen (19).

Neben allgemeinen Komplikationen wie Fieber und Infektion bei unsterilem Arbeiten (56) treten bei der Vertebro- und Kyphoplastie spezifische Komplikationen auf. An erster Stelle ist hier der Zementaustritt zu nennen. Der Zementaustritt bleibt klinisch meist stumm, ist aber mit Abstand die häufigste Komplikation (21, 23, 39, 45, 102). Garfin et al. berichten, dass es in bis zu 67% der Fälle dazu kommen kann (43). Dieses Risiko steigt mit dem Grad der Wirbelkörperschädigung, zum Beispiel, wenn die Osteolyse die Grenze zum Spinalkanal oder Neuroforamen überschreitet (23). Klinisch kann sich der Zementaustritt als wie folgt zeigen:

- Lungenembolie (78)
- epidurale Kompression (39, 56)
- Radikulopathie (21, 39, 47, 84)
- paradoxe Cerebralarterienembolie (90)
- Schmerzzunahme über einige Tage (41, 53)

An zugangsbedingte Verletzungen können Liquorverlust aufgrund von Duralsackpunktion, Pneumothorax oder Fettembolien auftreten (85).

Unter PMMA kann es aufgrund von Monomerfreisetzung oder Erhöhung des intramedullären Druckes zu systemischen Reaktionen kommen. Dazu zählen:

- Hypertonie (59)
- arterielle Hypotension (81, 103)
- Pericarditis (79)
- allergische Reaktionen (85)

Die augmentierten Wirbelkörper übertreffen desweiteren die nicht augmentierten an Stabilität. Aus diesem Grunde verschiebt sich die Belastungszone in Richtung der unbehandelten Wirbelkörper und es kann dort zu Frakturen kommen (9, 56).

Während der Polymerisation entwickelt PMMA eine bestimmte Temperatur, die über einen gewissen Zeitraum auf Wirbelkörper und Spinalkanal einwirkt. Aufgrund dieser Temperaturen soll es zu Schädigungen von neuralen Strukturen kommen können (7, 60, 105).

1.2 Osteosynthesematerialien

Generell lassen sich die in der Osteosynthese verwendeten Biomaterialien in drei Gruppen einteilen (51):

Metalle

- Titan
- Rostfreier Stahl
- Tantalum

Polymere (Gruppe von Materialien heterogenen Ursprunges)

- Polymethylmethacrylat (PMMA)
- Polyhydroxethylmethacrylat
- Polyethylene
- Polyglycolide, Polylactide
- Polyether- ether- ketone (PEEK)

Keramik (Kristalline metallische Oxide, Carbide, Nitride und Boride)

- bioaktive Gläser: hohe Resorptionsrate
- Kalzium Keramik
- Kalziumsulfat (nicht-osteokonduktiv, schnelle Degradation)
- Kalziumphosphat: Trikalziumphosphat, Hydroxyapatit (osteokonduktiv)
- Kalziumkarbonat schnelle Degradation (osteokonduktiv))

Aus diesen Gruppen kommen verschiedene Stoffe für die Vertebro- und Kyphoplastie in Betracht. Um letztendlich Verwendung zu finden, muss der Knochenersatzstoff oder Zement nach Ansicht von Heini und Berlemann folgende Anforderungen erfüllen (51):

Die Komponenten sollten schnell fertiggestellt und anschliessend über eine Kanüle injiziert werden können. Der Knochenersatzstoff soll über genügend Röntgenkontrast verfügen, um seine Applikation und Lokalisation während des Eingriffes zu visualisieren. Im Falle von Zement sollte dieser möglichst lange zu verarbeiten sein, wobei die Verarbeitungszeit durch Kühlung (18) verlängert werden könnte. Die Temperaturentwicklung während der Zementpolymerisation darf keine kritische Grenze überschreiten.

Festigkeit und Elastizität sollen dem natürlichen Wirbelkörper ähnlich sein, um die Belastungszonen der Wirbelsäule durch die Augmentation nicht extrem zu verschieben. Die neugewonnene Stabilität soll dauerhaft konstant bleiben. Das Material darf keine negativen Reaktionen im umgebenden Gewebe hervorrufen. Unter Berücksichtigung dieser Voraussetzungen treten 2 Stoffe in den Vordergrund.

1.2.1 Acryle

Polymethylmethacrylat (PMMA) ist nicht osteokonduktiv oder resorbierbar und es erfolgt keine ossäre Integration (7). Er ist sehr einfach zu bedienen und hat eine Verarbeitungszeit von ungefähr zehn Minuten. In dieser Zeit lässt er sich sehr gut über eine Kanüle in den Wirbelkörper injizieren (51). Nach dem Mischen zweier Komponenten kommt es zur Polymerisation, das heißt zur langsamen Verfestigung und Aushärtung des Zementes unter Entwicklung einer bestimmten Temperatur (77). Zusätzlich zum herkömmlichen in der Endoprothetik benutzten PMMA gibt es ein vom Hersteller bereits vorgegebenes PMMA/Kontrastmittelgemisch. Ein gesondertes Zufügen von Kontrastmittel ist nun nicht mehr nötig (63). Das Problem der Sterilität und Stabilität bei mangelnder Radiopakazität wird so umgangen. Die Füllung der Wirbelkörper mit Zement könnte Frakturen in benachbarten, nichtbehandelten Wirbelkörper nach sich ziehen. Dies wäre das Resultat einer veränderten

Belastungszone durch eine signifikante Stabilitätszunahme der mit PMMA unterstützten Wirbel (52). Die Monomere vom Methylmethacrylate sind nach Untersuchungen zytotoxisch und könnten ursächlich für tiefe Beinvenenthrombose und kardiorespiratorische Störungen während der Operation verantwortlich sein (81, 85, 102, 103). Es war bei medizinischem Personal mit engem Kontakt zu PMMA bereits zu axonaler Degeneration (92) oder Asthma und Lacrimation gekommen (63).

1.2.2 Kalziumphosphat

Kalziumphosphat ähnelt in Struktur und chemischer Zusammensetzung sehr dem natürlichen Knochen (7). Es ist relativ leicht zu verarbeiten, die Verarbeitungszeit beträgt 5 Minuten und die maximale Festigkeit wird binnen 4-24 Stunden erreicht (63, 64). Die Aushärtung von Kalziumphosphat verläuft endotherm. Anders als bei PMMA werden keine kritischen Temperaturen erreicht (63, 64). Auch bezüglich Festigkeit und Stabilität könne Kalziumphosphat entsprechend diverser Vergleichsstudien mit PMMA konkurrieren (52). Allerdings würde die Porosität fehlen, d.h. es findet bei der Resorption kein Einsprossen statt, sondern die Schichten werden von außen her abgebaut (63, 64) und innerhalb 16 Wochen durch Knochen ersetzt (7). Mikroskopisch ließen sich im Gegensatz zu PMMA keine Fremdkörperriesenzellen finden (7). Kalziumphosphat scheint die benötigten Anforderungen in gleichem Maße zu erfüllen wie PMMA. DaFonseca gibt jedoch an, dass PMMA deutlich einfacher zu handhaben ist. CaP empfiehlt er nur bei Patienten unter 65 Jahren, ohne Malignom. Den großen Vorteil sieht er in der Umwandlung von CaP in Knochensubstanz. Negativ an CaP ist jedoch seine deutlich festere Konsistenz, es bindet schneller ab und ist zum momentanen Zeitpunkt teurer als PMMA (25).

1.3 Grundlagen der Aushärtung von PMMA

Der bei der perkutanen Vertebroplastie und Kyphoplastie am häufigsten verwendete Knochenzement und „Gold Standard“ (53) ist das Polymethylmetacrylat (PMMA). Aufgrund seiner langen Entwicklungsgeschichte ist er am besten erforscht und hat sich über die Dauer als sicher und effizient erwiesen (38, 77). PMMA ist ein Acrylzement und chemisch identisch mit Plexiglas. Dieser Zement besteht zunächst aus zwei Komponenten. Einer festen und einer flüssigen Phase (77)(Abbildung 3).

Component		
Powder	PMMA beads	88%
	Benzoyl peroxide	1-2%
	Radiopacifier	1%
Liquid	MMA monomers	98%
	Activator (DMPT)	1-2%
	Hydroquinone	15-75 ppm

Abbildung 3: Komponenten des herkömmlichen Acrylzementen (77)

Die Polymerisation von PMMA beginnt mit der Reaktion einer Methylmethacrylat-Doppelbindung und einem Radikal. Radikale binden an Monomere unter der Freisetzung weiterer Radikale. Diese spalten wiederum die Methylmethacrylat-Doppelbindungen und die wachsende Polymerkette kapselt die PMMA-Perlen in eine feste Matrix (30, 77, 99)(Abbildung 4).

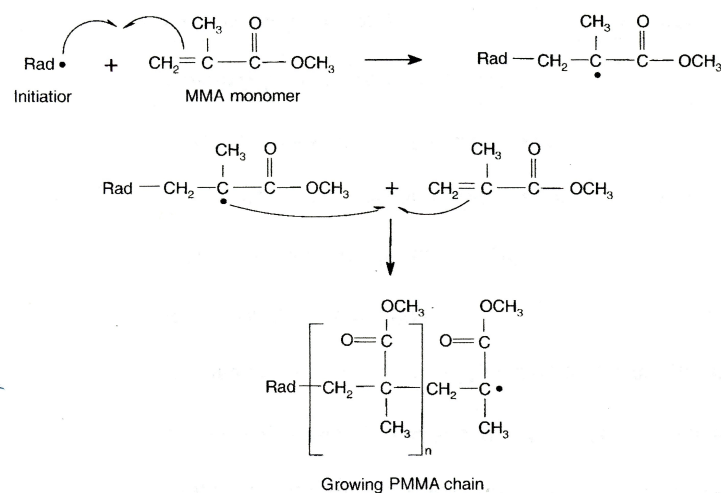


Abbildung 4: Additionsreaktion zur Polymerisation von PMMA (77)

Weil freie Radikale flüchtig sind, wird ein Initiator, Benzoylperoxid (BPO), zugefügt. Der Aktivator N,N- Dimethyl-p-Toluidin (DMPT) in der Flüssigkeit spaltet BPO im Pulver nach deren Vermischung bei Raumtemperatur und ein freies Radikal entsteht. Hydroquinon ist zur Flüssigkeit zugefügt, um spontane Reaktionen während der Aufbewahrung zu verhindern (77)(Abbildung 5).

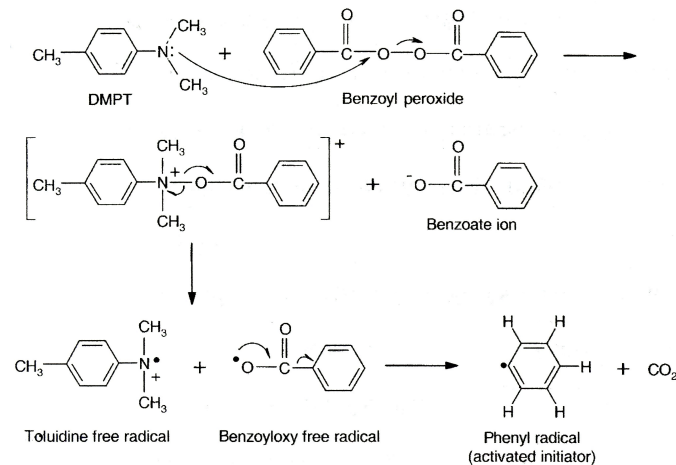


Abbildung 5: Entstehung des Radikals durch Reaktion von DMPT mit BPO (77)

Durch die Verbindung zwischen dem flüssigen Monomer und dem festen Polymer kommt es zu einer ungefähr 20-minütigen, exothermen Reaktion. Hierbei können Temperaturen über 100°C entstehen, während sich ein visköser Zement bildet (11, 55). Einer Untersuchung zufolge (95) geht der Übergang in den Zustand der Tragfähigkeit mit der Entwicklung der höchsten Temperaturen einher. Hierbei ist zu beachten, dass die Entwicklung der Polymerisationstemperatur von verschiedenen Faktoren abhängig ist, auf die später noch eingegangen wird.

Um ein Beispiel zu geben und den allgemeinen Sachverhalt zu veranschaulichen zeigen Dunne et al. (30) die kontinuierliche Aufzeichnung der Aushärtetemperatur von Acrylzement in Abhängigkeit der Zeit auf (Abbildung 6)

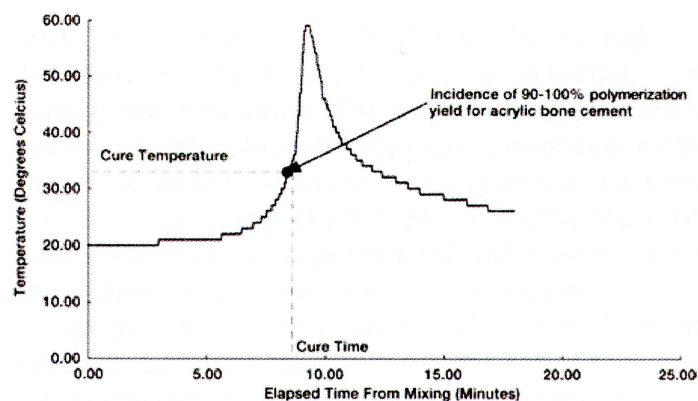


Abbildung 6: Aushärtung des Zementes unter Entwicklung einer exothermen Reaktion in Abhängigkeit von der Zeit (30)

2. Aufgabenstellung

Aufgrund der Hitzeempfindlichkeit biologischer Gewebe und der exothermen Reaktion von PMMA bei seiner Aushärtung stellt sich die zentrale Frage, inwieweit die Polymerisationstemperatur das umliegende Gewebe negativ beeinflussen kann.

Bei Verwendung von PMMA in der perkutanen Vertebroplastie oder Kyphoplastie sind neurale Strukturen, wie das in unmittelbarer Nähe zum Wirbelkörper gelegene Rückenmark oder die freien Nervenendigungen im Bereich des Wirbelkörpers selbst, von besonderem Interesse. Ist eine Hitzeschädigung dieser Strukturen bei der Verwendung von PMMA zu befürchten und ist diese Schädigung neuraler Strukturen der Grund für die, bei einem kleinen Prozentsatz vorkommenden, vermehrten Schmerzen nach perkutaner Vertebroplastie/Kyphoplastie (41, 53)?

Nicht nur aufgrund seiner einfachen Verarbeitung und seinen guten mechanischen Eigenschaften, sondern auch aufgrund seiner langen Historie und der damit verbundenen ausführlichen Erforschung ist PMMA zum momentanen Zeitpunkt der populärste Knochenersatzstoff. Dennoch wird diskutiert, ob die Aushärtetemperatur von PMMA nicht zu hoch sein könnte, um den Zement als Mittel der Wahl bei perkutaner Vertebroplastie und Kyphoplastie gelten zu lassen (7). Mittlerweile existieren verschiedene Modelle zur Untersuchung der potenziellen Gefahr von Hitzeschädigung durch die exotherme Reaktion von PMMA. Doch ob und in welchem Ausmaß bei der perkutanen Vertebroplastie und Kyphoplastie eine Gefahr für die angrenzenden spinalen Nerven besteht, ist in der Literatur bislang noch nicht hinreichend beantwortet.

Das Ziel dieser Untersuchung ist es, die Abstrahlung der Polymerisationstemperatur in den Spinalkanal zu quantifizieren. Es soll dargestellt werden, ob und in welchem Ausmaß ein Gefahrenpotential für die angrenzenden Spinalnerven und das Rückenmark besteht.

3. Material und Methode

3.1 Material

3.1.1 Wirbelkörper

Für die folgenden Versuchsreihen stellte das Institut für Rechtsmedizin der LMU München eine in Bezug auf Alter und Geschlecht heterogene Gruppe von 9 frischen, humanen Lendenwirbelsäulen zur Verfügung. Diese bestanden aus drei bis fünf Wirbelkörpern mit Rückenmark und umliegendem Gewebe. Es erfolgte eine Präparation der Foramina Intervertebralia sowie eine Entfernung der neuralen Strukturen und Rückenmarkshäute im Spinalkanal. Eine interlaminäre Fensterung ermöglichte das spätere Einbringen der Thermoelemente.

Die Wirbelsäulen wurden nach deren Entnahme aus dem Situs bis zum Vortag des Versuches bei -20°C aufbewahrt und 24 Stunden vor dem Versuch bei Raumtemperatur aufgetaut.

Die Messung erfolgte an insgesamt 36 Wirbelkörpern, von denen 25 für die Auswertung genutzt wurden. Eingeschlossen waren die Wirbelkörper, die in der vorherigen Durchleuchtung keine Frakturen oder sichtbare Knochenmetastasen aufwiesen. Aufgrund der Heterogenität von Alter und Geschlecht wurde eine Normalverteilung der Knochendichte angenommen und es konnte auf eine DXA im Vorfeld des Versuches verzichtet werden.

Ausgeschlossen wurden die Wirbelkörper, an denen keine korrekte Messung vorgenommen werden konnte. Dazu zählte:

- Defekte Grund- und/ oder Deckplatte
- Austritt von Knochenzement aus dem Wirbelkörper, unabhängig von der Lokalisation. Der Austritt von Knochenzement geschah häufig, da der Knochenzement in einen intakten Wirbelkörper eingebracht wurde. Dies machte einen erheblich höheren Druckaufwand nötig als in der klinischen Anwendung oder in Versuchen an osteoporotischen Wirbeln. Eine weitere Ursache für den erhöhten

Kraftaufwand war in der Agglutination des spongiösen Blutes zu finden, welches das Einbringen des Zementes trotz vorheriger intensiver Spülung erschwerte.

- Irrationale Messschwankungen sowie Ausfall einzelner Messwerte. Traten Messschwankungen bei ein bis drei Thermoelementen auf, wurden nur diese von der Auswertung ausgeschlossen. Traten bei mehr als der Hälfte der Sonden objektivierbare Messfehler auf, so wurde der gesamte Wirbelkörper ausgeschlossen.

3.1.2 Thermoelemente und technische Geräte

Die Daten wurden mittels Temperaturfühler der Firma Testo (Lenzkirch, Deutschland) erfasst und an das Thermometer Testo 454-300 (Testo, Lenzkirch, Deutschland) übertragen. Die Mantelthermoelemente Typ K, Klasse 1, haben eine Sondenlänge von 400 mm und einen Durchmesser von 0,25 mm. Durch sie wurde die Temperaturänderung mit einer Genauigkeit von 10^{-2}°C und einer Frequenz von 1/3 Hz über zwanzig Minuten (400 Einzelmessungen pro Thermoelement) aufgezeichnet. Bereits im Vorfeld wurden je 10 Sonden im Abstand von 1 mm hintereinander fixiert.

3.1.3 Knochenzement

Es wurde ein PMMA, der Biomet Bone Cement V (Fa. Biomet Deutschland GmbH, Berlin, Deutschland), verwendet. Er setzt sich aus einem Pulvergemisch mit einer 10 ml Ampulle Flüssigkeit zusammen. Die Komponenten wurden bei Zimmertemperatur gelagert. Auf eine vorherige Kühlung zur Verlängerung der Verarbeitungszeit wurde verzichtet.

Ein Beutel mit 26,0 g Pulvermischung enthält:

- 10,2 g Poly(methylacrylat, methylmethacrylat)
- 15,6 g Zirkoniumdioxid
- 0,2 g Benzoylperoxid

Die flüssige Phase enthält:

- 9,2 g Methylmethacrylat
- 0,2 g N,N-Dimethyl-p-toluidin
- Chlorophyll-VII
- Hydrochinon

3.2 Methode

3.2.1 Versuchsaufbau

Der Versuch fand bei einer Raumtemperatur von 23°C auf einem strahlendurchlässigen Tisch statt. Auf diesem wurde ein 18 Liter fassendes Wasserbad, gefüllt mit 0,9%-iger NaCl-Lösung, sowie die Elektronik zur Erfassung der Messwerte platziert. Um den Tisch griff zur Kontrolle der Vertebroplastienadeln sowie dem korrekten Sitz der Thermosonden im Spinalkanal ein C-Arm der Fa. Siemens (Berlin/München, Deutschland)(Abbildung 7).

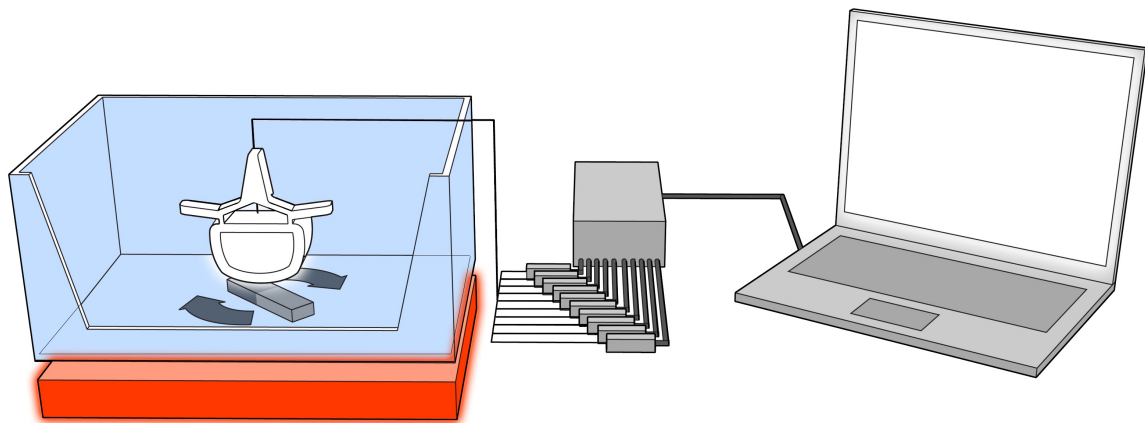


Abbildung 7: schematischer Versuchsaufbau

Die Konstanthaltung der Temperatur im Wasserbad auf 37,0 +/- 0,5 °C erfolgte über eine Wärmeplatte. Um die Strömung von Blut und Liquor zu simulieren, erzeugte ein magnetischer Rührfisch im Wasserbad eine Strömung. Eine lose im Wasserbad verankerte Sonde diente der Kontrolle und Aufzeichnung der im Wasserbad vorherrschenden Temperatur.

Zunächst wurden 10-gauge Yamshidi-Nadeln der Fa. Biomet (Biomet Deutschland, GmbH, Berlin, Deutschland) bipedikulär im vorderen Drittel des Wirbelkörpers platziert und die korrekte Lokalisation mittels C-Arm radiologisch kontrolliert (Abbildung 8).

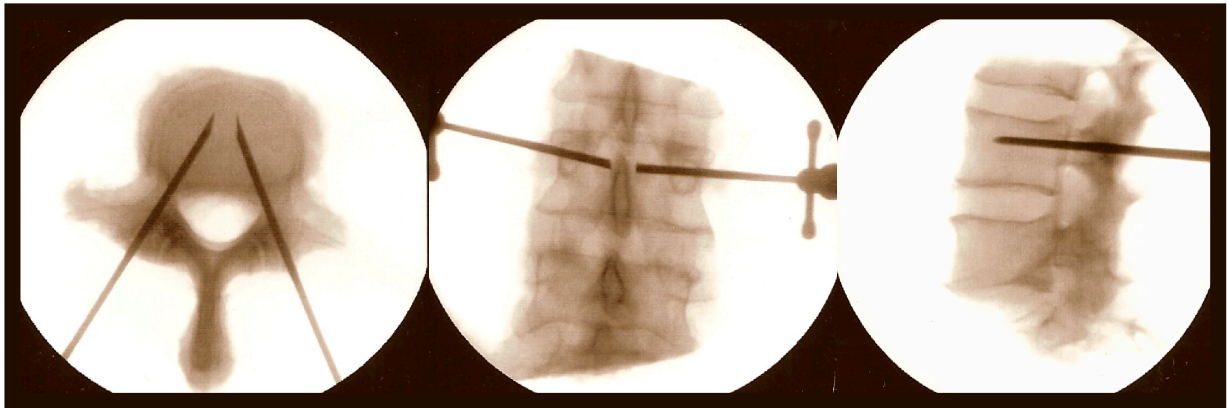


Abbildung 8: Verschiedene Ebenen der Durchleuchtung nach Einbringen von Vertebroplastienadeln

Nachdem die Wirbelkörper im Wasserbad Platz gefunden hatten, wurden die Thermoelemente über das interlaminäre Fenster in den Spinalkanal eingeführt und zentral an der Wirbelkörperhinterkante positioniert. So konnte die Temperaturentwicklung im Bereich der Wirbelkörperhinterkante bis 10 mm in den Spinalkanal reichend bestimmt werden (Abbildung 9, 10).

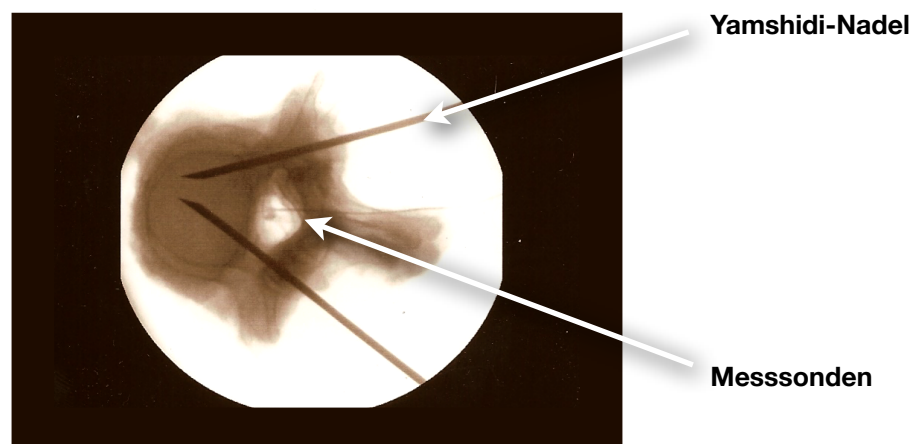


Abbildung 9: Lage der Thermoelemente im Spinalkanal

3.2.2 Durchführung

Die beiden Phasen des Zementes wurden manuell gemischt. Nach Erreichen seiner optimalen Viskosität wurde der Zement in den Wirbelkörper eingebracht. Jeder einzelne Wirbelkörper wurde mit einer Gesamtmenge von 10 ml gefüllt (Abbildung 10). 5 Minuten nach Anmischen des Zementes begannen die Aufzeichnung der Temperatur im Spinalkanal. Im Anschluß an die Augmentation wurde der Wirbelkörper ein weiteres Mal durchleuchtet, um die korrekte Lage des Zementes sicherzustellen.

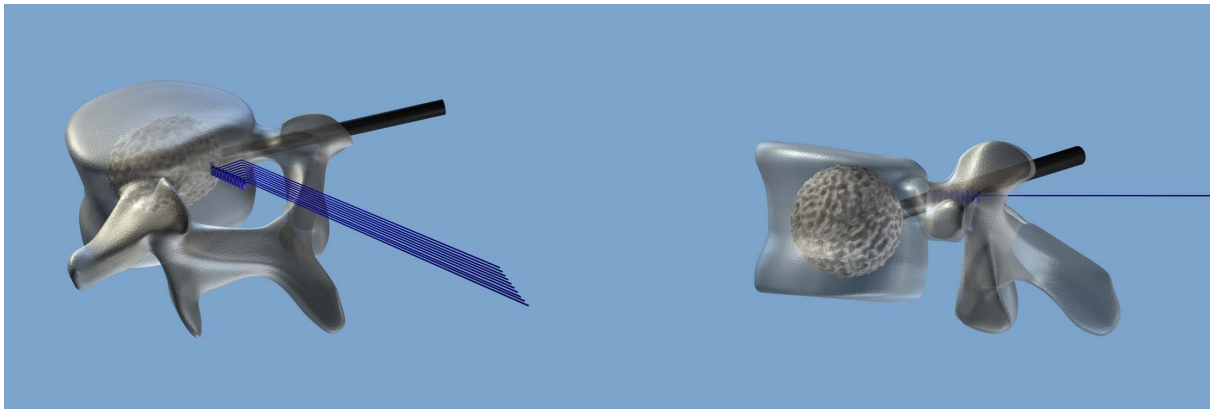


Abbildung 10: Schematische Darstellung des augmentierten Wirbelkörpers mit Messsonden.

3.3 Statistik und Auswertung

Der Temperaturverlauf wurde in Abhängigkeit von der Zeit aufgezeichnet und ausgewertet. Dabei wurde die Einzelwahrscheinlichkeit (P_e) bestimmt, mit der ein potentiell schädigendes Ereignis auftritt, bzw. die Wahrscheinlichkeit ($1-P_g$), dass dieses Ereignis nicht auftritt. Als potenziell schädlich wurden 45°C über einen Zeitraum länger als 5 Minuten definiert. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 10% kann bei 25 Messungen mit 93%iger Sicherheit das Nicht-Auftreten des schädigenden Ereignisses angenommen werden (Abbildung 11).

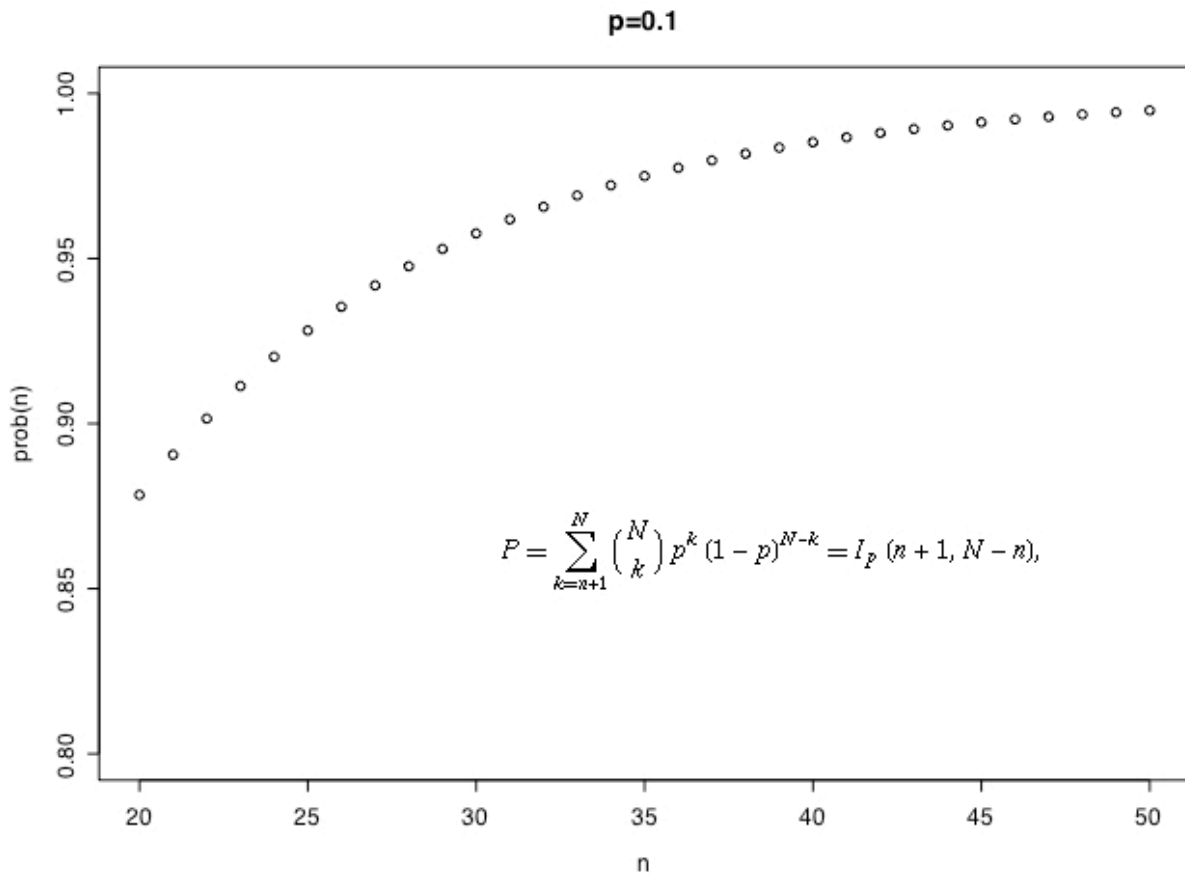


Abbildung 11: graphische Darstellung der Fallzahlschätzung

4. Ergebnisse

Von den 36 durchgeführten Vertebroplastien waren 25 Messungen auswertbar. Die aufgezeichneten Temperaturen lagen zwischen 35,15°C und 43,17°C . Qualitativ ist aus den Kurven insgesamt abzuleiten, dass sich eine sehr heterogene Verteilung der Temperatur ergibt. Die Hitzeentwicklung beginnt zu unterschiedlichen Zeitpunkten, auch ist der Temperaturverlauf sehr unterschiedlich.

Maximaltemperaturen wurden an den der Wirbelkörperhinterkanten am nächsten liegenden Thermoelementen erzielt. In 5 Messungen erreichten die Temperaturen Werte von über 42,0°C mit einer maximale Dauer von 14,35 min.. Die Dauer des Spitzenwertes von über 43,0° C, an nur einer Sonde, betrug 30 Sekunden. Um eine bessere Übersichtlichkeit zu wahren, wurden in drei Diagrammen die Maximaltemperaturen, welche an den Wirblekörperhinterkanten erreicht wurden, dargestellt (Abbildung 12, 13, 14).

Die Temperaturentwicklung im Spinalkanal in Abhängigkeit zum Abstand der Thermoelemente zur Wirbelkörperhinterkante wurde in drei Diagrammen von unterschiedlichen Wirbelkörpern exemplarisch dargestellt (Abbildung 15, 16, 17). Ihnen ist gemein, dass in Abhängigkeit von der Distanz zur Hinterkante des Wirbelkörpers die Temperatur abnimmt, auch wenn teilweise Sonden ausgeschlossen werden mussten.

Zum weiteren Vergleich werden zwei Messungen herangezogen (Abbildungen 18 und 19), die ausgeschlossen wurden, da Zement aus dem Wirbelkörper ausgetreten war. Die höchste dabei registrierte Temperatur betrug 68,11 °C bei der einen und 65,2°C bei der anderen Messung.

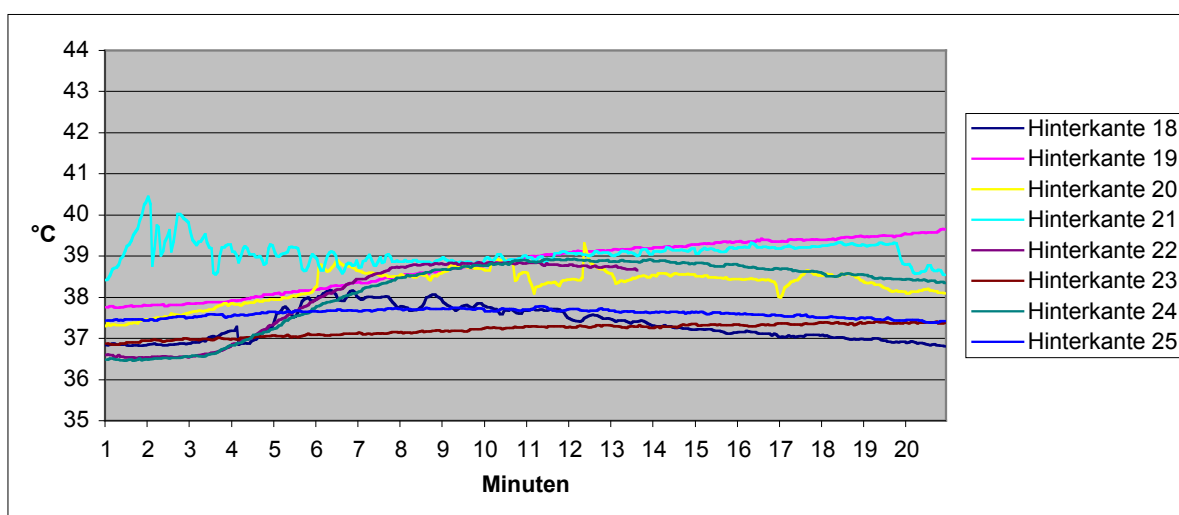
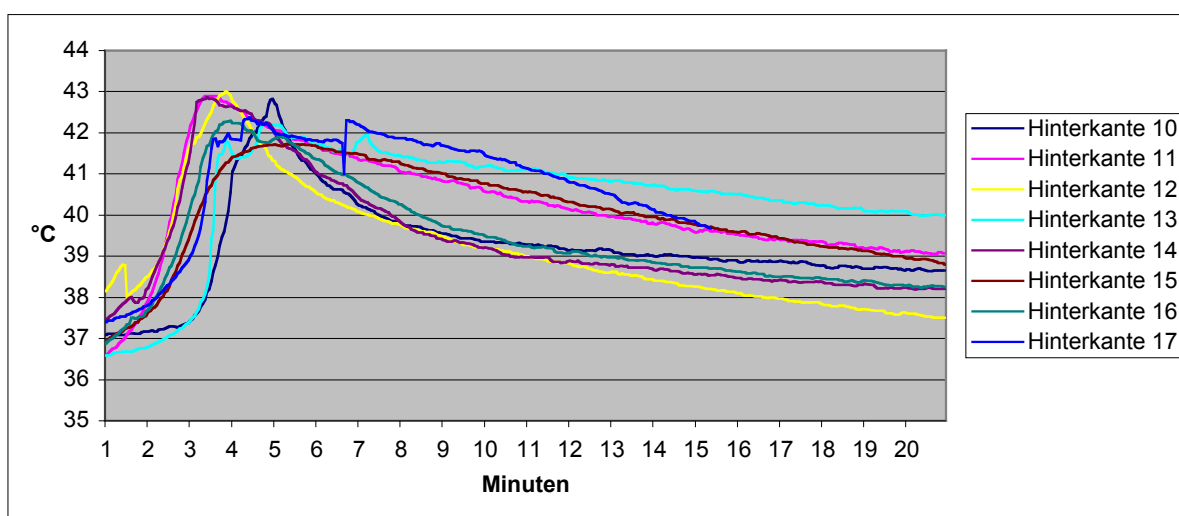
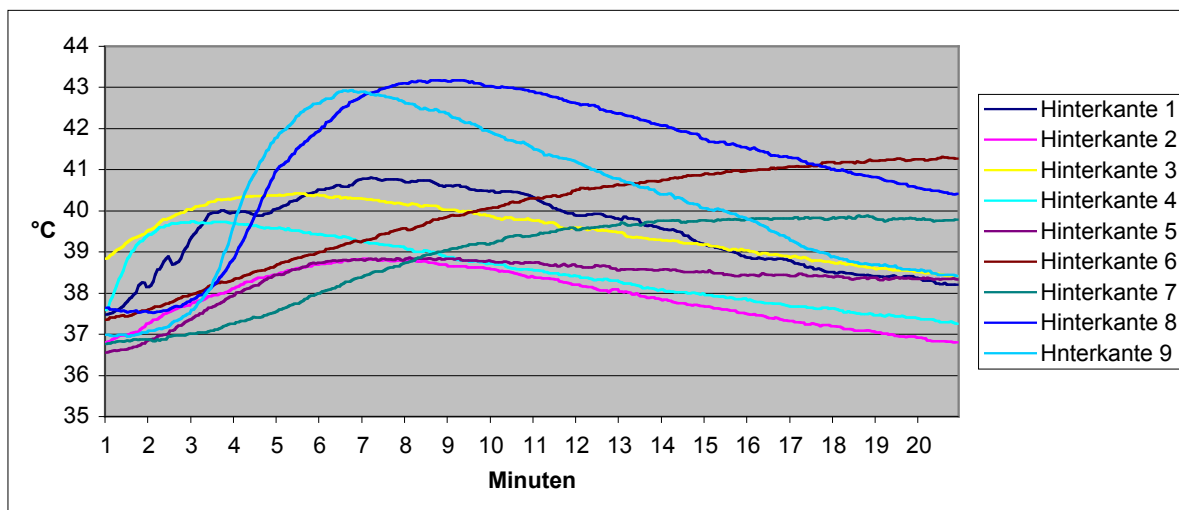


Abbildung 12, 13, 14: Temperaturentwicklung an den Wirbelkörperhinterkanten in Abhängigkeit von der Zeit (1/3 Hz)

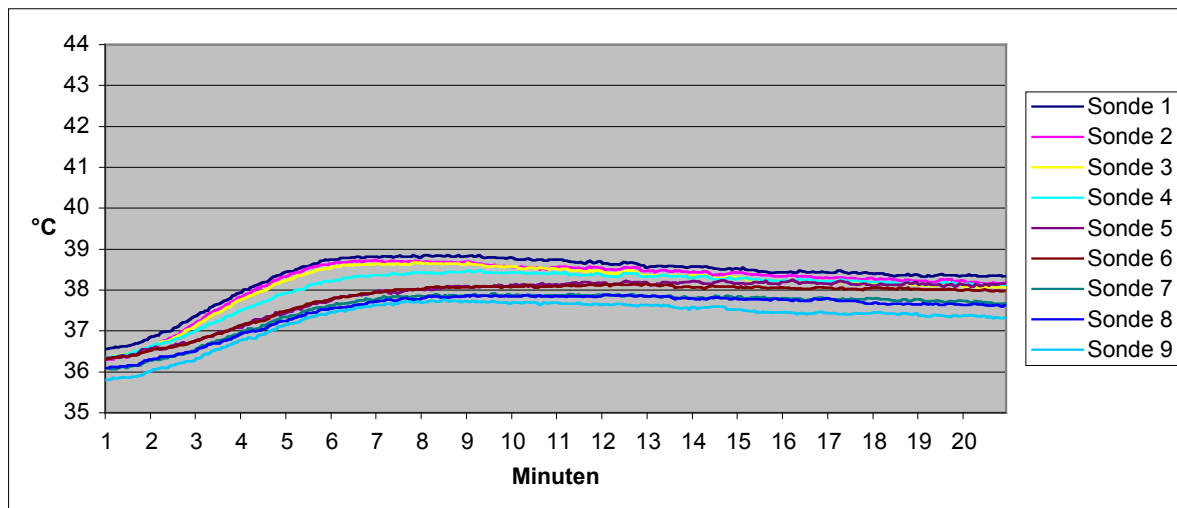
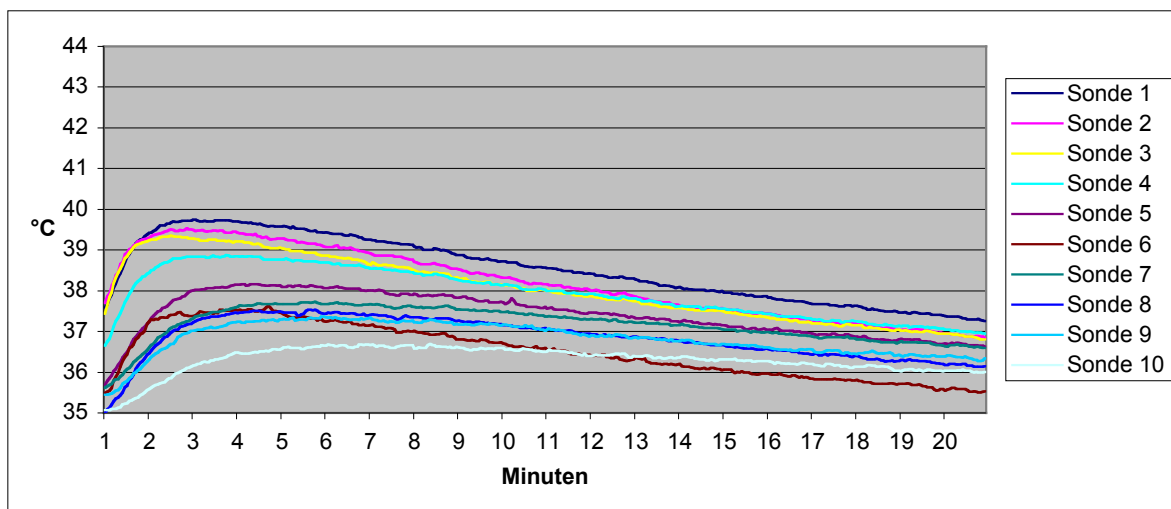
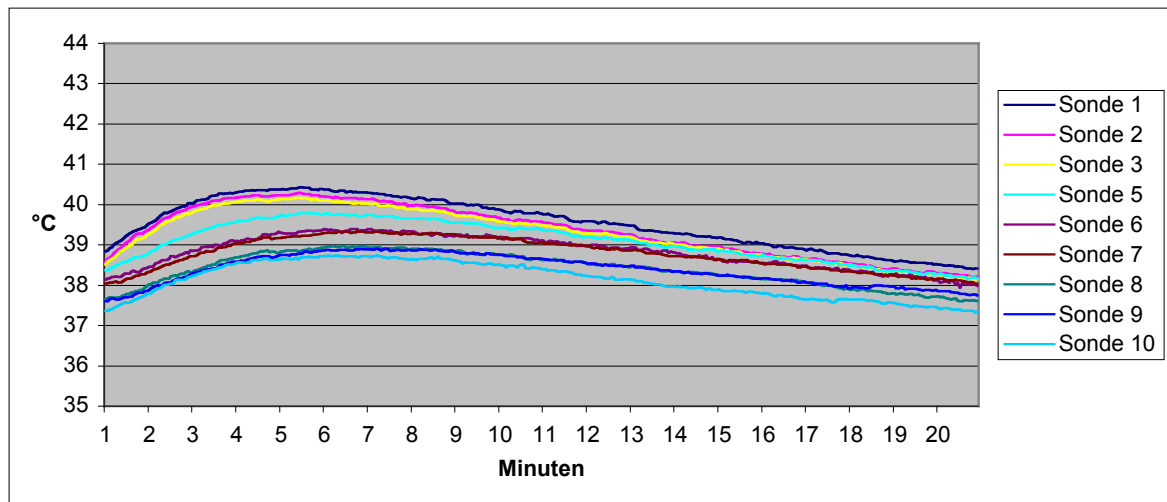


Abbildung 15,16, 17: Exemplarische Darstellung der Temperaturentwicklung im Spinalkanal bei drei charakteristischen Wirbelkörpern in Abhängigkeit von der Zeit. Die Nummerierung der Sonden erfolgte nach ihrer Nähe zur Wirbelkörperhinterkante

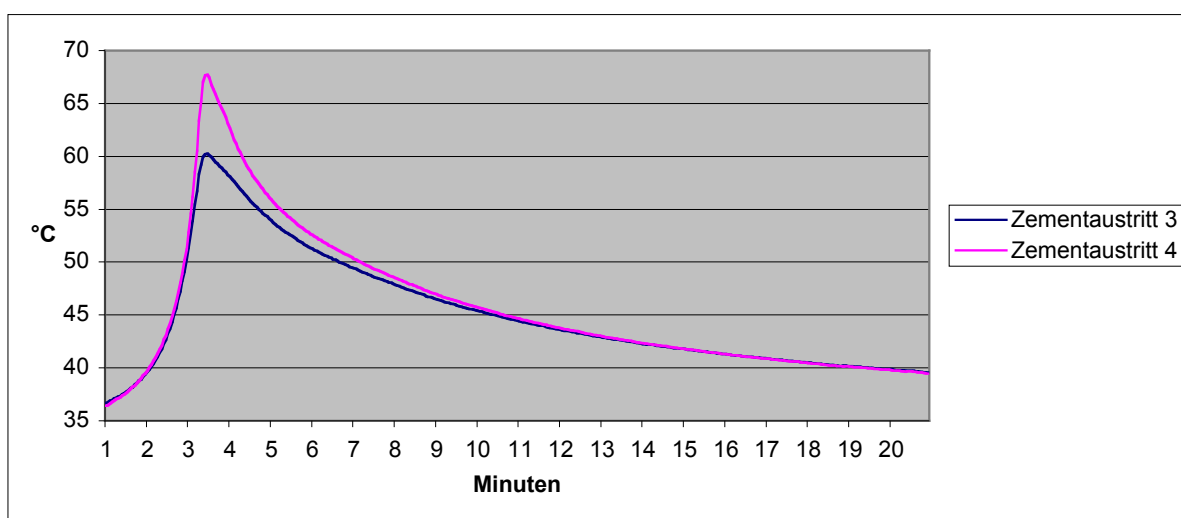
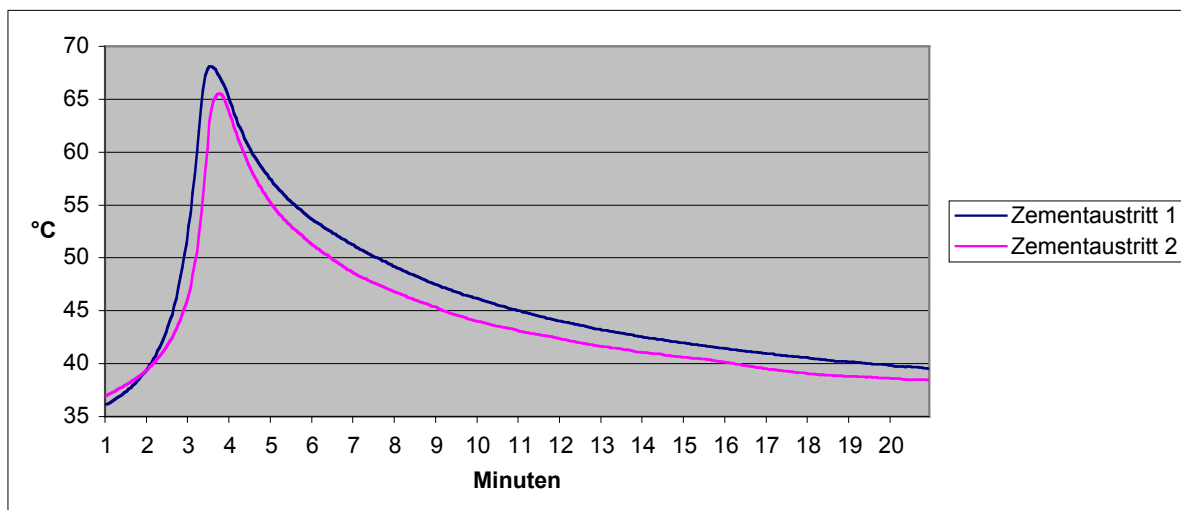


Abbildung 18, 19:
Temperaturentwicklung im Spinalkanal nach Austritt von Knochenzement.
Es entstehen Temperaturen mit Spitzenwerten von über 68,0°C .

5. Diskussion

5.1 Inhalt und Ergebnisübersicht

Es wurde der Frage nachgegangen, ob die durch Polymerisation von Biomet Bone Cement V, einem Polymethylmethacrylat, bei Vertebro- oder Kyphoplastie entstehenden Temperaturen auf den Spinalkanal lange genug einwirken und/ oder hoch genug sind, um eine thermische Schädigung von Rückenmark oder Spinalnerven herbeizuführen.

Nach Injektion von Biomet Bone Cement V in einen menschlichen Lendenwirbelkörper wurde über zehn Messsonden die Temperaturentwicklung im drei Sekunden-Takt für die Dauer von 20 Minuten aufgezeichnet. Die Messsonden lagen im Abstand von je 1 mm im Spinalkanal. Die erste Sonde lag an der Wirbelkörperhinterkante. Die einmalig aufgetretene Spitzentemperatur von 43,17° Celsius wurde an dieser abgegriffen. Die gemessene Temperatur verringerte sich mit zunehmendem Abstand vom Wirbelkörper in den Spinalkanal.

Es erfolgten 36 Messungen, 25 davon konnten verwertet werden. Als Ausschlusskriterien galten radiologisch nachgewiesener Zementaustritt in den Spinalkanal, defekte Grund- und/ oder Deckplatten oder objektiverbar irrationale Messwertschwankungen.

5.2 Hitzeempfindlichkeit verschiedener Gewebe

Als theoretische Grundlage dieses Versuches dienten Untersuchungen über die thermischen Risiken für biologische Gewebe. Die Hitzeempfindlichkeit divergiert zwischen den verschiedenen Gewebsarten und hängt unter anderem von der Applikationsdauer ab. Dieser Feststellung liegt die Arrhenius Gleichung zugrunde, die besagt, dass die Geschwindigkeit einer chemischen Reaktion, also auch die Geschwindigkeit des Zellunterganges, mit steigender Temperatur zunimmt (28). Graphisch stellte man den Logarithmus der Rate der Inaktivierung als Funktion der inversen absoluten Temperatur dar. Der Verlauf dieser Kurve ist biphasisch und bei

Säugetierzellen qualitativ gleich. Sie zeigt einen Knick in der Steigung bei ungefähr 43°C, nachdem sie einen steileren Anstieg zwischen 41,5 - 43,0°C und einen flacheren Anstieg zwischen 43,0°C und 57,0 °C aufweist.

Dewey (28) erklärt den Kurvenverlauf mit folgender mathematischen Formel, wobei t die Zeit zur jeweiligen Temperatur T darstellt und R als Konstante mit dem Wert 2 für Temperaturen über 43°C und mit dem Wert 4-6 für Temperaturen unter 43°C gilt :

$$t_2 = t_1 \times R^{(T_1 - T_2)}$$

Auf den Fall der Hitzeschädigung biologischer Gewebe bezogen bedeutet das, dass im Bereich unter 43°C eine Erhöhung der Temperatur um 1°C zu einer Änderung der Applikationsdauer um den Faktor 6, im Bereich über 43°C die Änderung der Temperatur um 1°C zu einer Änderung der Einwirkdauer um den Faktor 2 zur Erhaltung desselben Ergebnisses führt (28, 36). DeVrind stellt demzufolge fest, dass im Temperaturbereich von 43°C bis 45°C die Erhöhung der Temperatur um 1°C ausreicht um die Applikationsdauer der Hitze zu halbieren (27).

Eine Zusammenfassung über den Grenzwert von Zeit und Temperatur für chronische Schäden in verschiedenen Geweben ist unten dargestellt (Abbildung 20). Darin ist die Zerstörung unterschiedlichen Gewebes in Abhängigkeit von der auf sie einwirkenden Temperatur aufgezeigt. Diese Ergebnisse basieren auf Versuchen mit vitalem Gewebe.

Von besonderem Interesse bei der Verwendung von Knochenzement in der Chirurgie sind die dem Zement am nächsten liegenden Zellen und Gewebe. Dies sind Osteoblasten, oder auch, bei der Verwendung von PMMA in der Tumorchirurgie, Tumorzellen sowie Nervenzellen bei der Therapie von osteoporotischen und anderen Frakturen im Bereich der Wirbelsäule.

Tissue	Species	Temp. Damage Threshold		Lesion
Muscle and fat	Pig	43,0°C, 240 min	46,0°C, 30 min	Necrosis, fibrosis
Skin	Man, rat, mouse	43,0°C, 210 min	46,5°C 45 min	Epidermal necrosis
Skin	Man, rat, mouse	43,0°C, 120 min	44,0°C, 60 min	Epilation
Oesophagus	Pig	43,0°C, 120 min	45,0 °C, 30 min	Fibrosis
Cartilage	Rat, mouse	43,0°C, 120 min	44,0°C, 60 min	Necrosis
Bladder	Dog, rabbit	43,0°C, 80 min	46,5°C, 8 min	Mucosal necrosis
Small intestine	Rat, mouse	43,0°C, 40 min		Crypt loss
Colon	Pig, rabbit	43,0°C, 30 min		Fibrosis
Liver	Dog	43,0°C, 30 min		Hepatocyte loss, fibrosis
Brain	Cat, dog	43,0°C, 25 min	42,5°C, 50 min	Neuronal pyknosis
Kidney	Mouse	43,0°C, 20 min		Necrosis of glomeruli and tubules

Abbildung 20: Grenzwerte von Zeit und Temperatur für chronische Schäden in verschiedenen Geweben (28)

5.2.1 Hitzeempfindlichkeit von Osteoblasten

Im Gegensatz zu Jeffries gibt DiPisa an, dass Prothesenlockerung durch thermische Nekrose aufgrund der Zementpolymerisation hervorgerufen wird. Nachdem mit Hilfe von Knochenzement eine Prothese eingesetzt wurde, lässt sich um diesen eine radioluzente Zone nachweisen. Die Aufhellung wird von Mjöberg der Polymerisation des Zementes zugeschrieben und mit der Lockerung des Prothesenmaterials in Verbindung gebracht (29, 55, 73).

Dies bestätigt Stanczyk. Er fand heraus, dass Trabekelspitzen, die tief in den Zement ragen, in längerem Kontakt zu Temperaturen über 70°C stehen und in eben diesen Trabekelspitzen Nekrosen zu finden sind (96). In einer Untersuchung von Eriksson et al über die Lebensfähigkeit von Knochen nach Hitzetraumata fand man heraus, dass eine Temperatur von 50°C, die über den Zeitraum von einer Minute appliziert wurde, mikroskopisch sichtbare Knochenschäden zur Folge hatte. Zunächst war in kleineren Gefäßen der Blutstrom zum Erliegen gekommen, während er in größeren Gefäßen noch intakt war. Innerhalb einer Woche hatten sich die kleineren Gefäße gänzlich zurückgebildet. Die größeren Gefäße waren weiterhin funktionstüchtig und hatten

kaum Schaden genommen. Wenige Tage nach Hitzeapplikation wurden die Fettzellen zunächst dunkler und wurden bald darauf resorbiert. 2-3 Wochen nach dem Hitzetrauma begann sich als Zeichen der Knochenschädigung eine Nekrosezone zu demarkieren, in deren Anschluss ein vermehrtes Einwandern von Fettzellen im Zuge der Regeneration stattfand. Es ließ sich mikroskopisch nachweisen, dass Knochengewebe bei einer Applikation von 50°C über eine Minute hinweg zwar nicht überleben, das Gewebe jedoch durch weniger differenziertes ersetzt werden würde (34).

Auf molekularer Ebene beschäftigten sich Li et al. in einer Untersuchung zur Frage nach Implantatlockerung in der Endoprothetik mit der Nekrose und Apoptose durch Hitze bei Osteoblasten. Sie setzten Osteoblasten für zehn Minuten verschiedenen Temperaturen im Bereich von 37,0°C bis 48,0°C aus und untersuchten, nach einer anschließenden Inkubation von 12 Stunden bei 37,0°C, Nekrose und Apoptoserate sowie die Freisetzung von Proteinen. In diesem Versuch konnte eine reversible Schädigung der Aktinfilamente bei einer Temperatur von 42,0°C und 45,0°C nachgewiesen werden. Bei 48,0°C kam es zu einer irreversiblen Zerstörung der Zellstruktur mit einer frühen Nekrose und späteren Apoptose der Zellen. Bereits ab 45,0°C war es zu einer vermehrten Expression des schützenden Hitzeschockproteins HSP 70 gekommen. Die Zellnekrose konnte durch diese Expression bei 45,0°C noch aufgehoben werden, nicht jedoch mehr bei 48,0°C (65).

Einen anderen Schutzmechanismus gegen Zellnekrose lieferte das N-Acetyl-L-Cystein, das als Antioxidanz gilt. Dies zeigte, dass bei Nekroseentstehung durch Hitze auch freie Radikale eine Rolle spielen.

Modelle, ähnlich dem hier vorliegenden, die die Sonden im Knochen platzierten, beschrieben einen signifikanten Temperaturanstieg bei Vertebro- und Kyphoplastie auf über 50,0°C (1, 26). Dieser dauerte einen Zeitraum von weniger als 6 Minuten an. Ergebnisse anderer Studien, die Temperaturen von über 100,0°C zeigten, berichteten über eine Dauer der Hitzeeinwirkung von unter 10 Minuten (13).

Wenn man der Arrhenius-Gleichung folgt und die Untersuchungen von Li et al. berücksichtigt, müssten am Knochen-Zement-Übergang irreversible Hitzeschäden der Osteoblasten auftreten. Eine Schädigung durch Polymerisationshitze könnte bei schon osteoporotischen Knochen eine weitere Gefahr der wiedererlangten Stabilität und erneuter Schmerzen durch Mikrobewegungen in Bereich der Knochen-Zement-Grenze erbringen. In vorliegendem Modell interessierte in erster Linie die Einwirkung der Temperatur auf den Spinalkanal. Eine Übertragung der Modells auf Untersuchungen an der Knochen-Zement-Grenze scheint jedoch möglich.

5.2.2 Hitzeempfindlichkeit von Tumorgewebe

Auch bei der Tumorbehandlung wird der thermische Effekt bei der Aushärtung von PMMA diskutiert. Diesen macht man sich in der Therapie zunutze (27), zumal Tumorgewebe temperaturempfindlicher als gesundes Gewebe zu sein scheint (65).

San Millan et al. injizierten PMMA direkt in tumoröses Knochengewebe. Die Gewebe wurden post mortem untersucht und man fand sechs Monate nach Implantation des Zementes einen Nekroserand des Tumors. Tumorzellen, die sich direkt im Acryl befanden, waren fast vollständig nekrotisch. Der Grund wird in der Literatur auf verschiedene Weisen diskutiert (87, 69). Die durch PMMA hervorgerufene Nekrose bei Tumoren könnte zum einen in der Toxizität des Materials liegen, zum andern auch in der Polymerisationshitze begründet sein. Eine dritte Möglichkeit könnte in dem direkten oder indirekten Verschluss von Gefäßen liegen, wodurch die Blutzufuhr und Ernährung des Tumors aufgehoben wäre (69, 87). Einen ähnlichen Sachverhalt stellten Nelson et al. dar. Nachdem die adjuvante Therapie mit Acrylen ein Rezidiv von Riesenzelltumoren minimierte, beschrieben sie einen Temperatureffekt der hoch genug war, eine Nekrose des Tumorgewebes zu indizieren. Sie schrieben das verminderte Auftreten von Rezidiven bei Riesenzelltumoren nach Kürretage und PMMA- Zementierung der Hitzeschädigung durch Polymerisation zu (76, 61).

5.2.3 Hitzeempfindlichkeit neuraler Strukturen

Knochenzement dient bei perkutaner Vertebroplastie/Kyphoplastie nicht, wie bei der Endoprothetik, als Bindeglied zweier Materialien oder wie bei der Tumorchirurgie als Adjuvanz, sondern als Stabilisator per se (61).

Im Bereich der Wirbelsäule besteht eine enge nachbarschaftliche Beziehung von Wirbelkörper, Rückenmark und Spinalnerven (Abbildung 21). Eine Abstrahlung der Polymerisationshitze bei Augmentation des Wirbelkörpers könnte nicht nur zu Schädigung des Knochengewebes, sondern bei genügend hohen Temperaturen oder genügend langer Einwirkdauer gegebenenfalls zu massiven thermalen Schäden im Bereich des Rückenmarks und /oder der Spinalnerven führen (98). Lähmungen als Komplikation der perkutanen Vertebroplastie wurden in der Literatur bereits beschrieben (105) und es besteht nach Aussage einiger Autoren wenigstens die Möglichkeit einer thermischen Schädigung der Nervenwurzeln oder des Rückenmarks bei perkutaner Vertebroplastie oder Kyphoplastie (26).

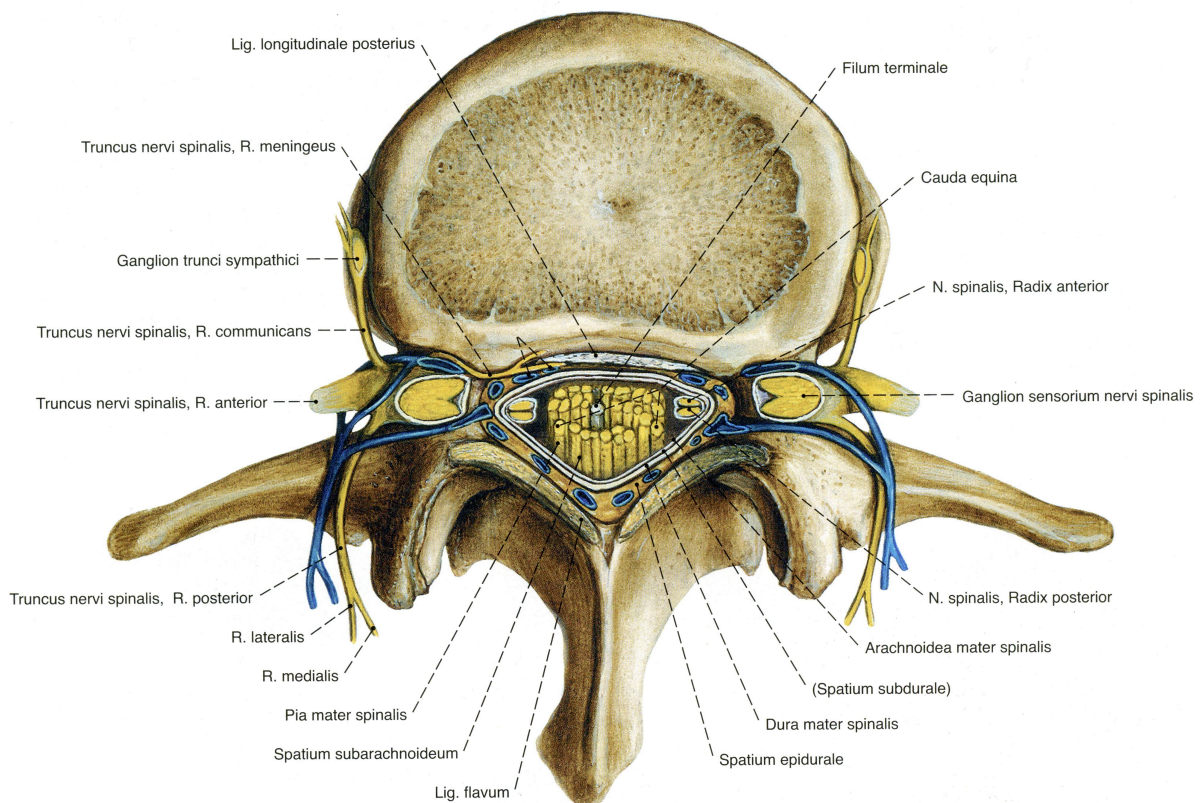


Abbildung 21: Anatomie des Wirbelkörpers und des Spinalkanals (82)

DeVrind et al. untersuchten den Einfluss lokaler Hyperthermie am N. ischiadicus bei lebenden Ratten. Seinen Überlegungen lag eine bereits beschriebene periphere Neuropathie einer Kombination von Ganzkörperhyperthermie und Radiotherapie bei 43,0°C für 30 Minuten zugrunde.

Die Nerven der Ratten wurden über eine Strecke von 5 mm präpariert und auf Temperaturen zwischen 43,0°C und 45,0°C über verschiedene Zeiten hinweg erhitzt. In diesem Bereich trat eine dosisabhängige Schädigung der sensorischen und motorischen Funktion ein. Der Arrhenius- Gleichung folgend, reichte im genannten Temperaturintervall eine Temperaturerhöhung um 1°C aus, um die Dauer der Einwirkzeit um die Hälfte zu verringern und dennoch dasselbe Schadenausmaß zu erreichen (27).

Anders als in der Peripherie scheint es im Zentralnervensystem zu sein. Takahashi et al. führten Untersuchungen bezüglich des Effektes von Ganzkörperhyperthermie auf das Zentralnervensystem beim Hund durch. Ihre Grundüberlegung beinhaltete, dass das Zentralnervensystem auf Hitze empfindlicher reagiere, als anderes Körpergewebe. Die Temperatur von Gehirn und Rückenmark der Versuchshunde wurde für die Dauer von 60 Minuten auf 42,0± 0,1 °C erhöht. Sieben Tage später erfolgte die makroskopische und mikroskopische Untersuchung der neuralen Strukturen. Es fanden sich weder in Gehirn noch im Rückenmark Anzeichen auf Schädigung oder stattgehabte Schädigung. Die Arbeitsgruppe um Takahashi konnte so zeigen, dass eine Ganzkörperhyperthermie von 42,0°C über 60 Minuten hinweg vom Zentralnervensystem gut toleriert wird (97).

Sminia et al. untersuchten das Rückenmark im Hals- und Lendenwirbelbereich der Ratte. Sie führten den Beweis, dass nach einer Erhitzung des cervicalen Markes auf 42,9 ± 0,4°C über einen Zeitraum von 38 Minuten neurologische Symptome bis hin zum Tod des Versuchstieres auftraten. Histopathologisch ging dieser Zustand mit einer Schädigung von grauer und weisser Substanz einher, ebenso wie mit einer Einwanderung von Makrophagen und Lymphozyten. Tiere, die nach 28 Tagen genesen waren, zeigten als Hinweis auf stattgehabtes Hitzetrauma deutliche Vernarbungen im betroffenen Bereich.

Eine Erwärmung von 30 Minuten auf 42,6°C im lumbalen Bereich, also der Cauda equina, die wiederum mehr Ähnlichkeit mit peripheren Nerven zeigt, gab keine Hinweise auf neurologische Ausfälle (94).

Franken et al. gingen in der Untersuchung an Ratten weiter. Sie wiesen einen Ausfall der Motorik der hinteren Extremitäten ab einer Temperatur von 43,0°C, appliziert über den Zeitraum von 1 Stunde nach. Bei 43,8°C über eine Stunde hinweg, litten die Tiere unter dem Verlust des Schwanztonus und dem Verlust der Sensorik der hinteren Extremitäten. Innerhalb zweier Wochen nach dem Versuch kam es zur Rekonvaleszenz (bis auf den Tonus des Schwanzes). Histopathologisch zeigten sich Nekrosen ab einer Temperatur von 43,8°C über den Zeitraum von einer Stunde (37).

Bei höheren Temperaturen verkürzt sich allerdings die Einwirkdauer der Hitze. Ab 45,0°C über einen Zeitraum von 30 Minuten weisen Uchiyama et al RM Schädigungen bei Hunden nach, welche zu einer Reduktion der Nervenamplitude mit verkürzter Latenzzeit führt (100). Einen eindrucksvollen Beweis der temperaturabhängigen Nervenschädigung führte Konno. Er untersuchte die Cauda equina von zwanzig Schweinen auf Schäden durch lokale Hyperthermie. Eine lokale Hyperthermie von 40°C über 5 Minuten führte noch zu keiner Veränderung der Nervenwurzeln. Histologisch nachweisbare Schäden entstehen bei einer Hitzeapplikation ab 60°C über 5 min. Ein kompletter Nervenblock entsteht bei Temperaturen von 70°C über 5 Minuten (60)(Abbildung 22).

Die beschriebenen Untersuchungen legen aufs Neue die Abhängigkeit der Hitzeschäden von der Applikationsdauer dar. Der Schwellenwert für Hitzeschäden am ZNS liegt Untersuchungen zufolge bei einer Applikation von 42° Celsius über 60 Minuten hinweg (35). In vorliegendem Experiment könnte die höchste gemessene Temperatur von 43,17°C 30 Minuten einwirken, um Schäden zu verursachen. Die reelle Einwirkdauer betrug im Bereich über 42°C allerdings nur 14,35 Minuten .

Temperature	Nerve fibre damage	Schwann cell swelling	Endoneurial hyperemia	Epidural hyperemia	Epidural inflammation
40°C	0	++	0	+++	+
	0	++	0	+++	+
	0	+	0	+++	+
	0	0	0	++	+
	0	0	0	+++	+
50°C	0	0	++	+++	+
	0	+	0	++	+
	0	++	+	++	++
	0	0	+	++	+
	0	0	+	+++	++
60°C	0	+	0	+++	+
	++	0	+	+++	+
	0	+	+	+++	+
	++	+	+	+++	++
	++	+	++	+++	++
70°C	++	++	+	+++	+
	++	++	++	+++	+
	+	+	+	+++	+
	+	0	0	++	++
	*	*	*	*	*

* Keine histologische Untersuchung möglich. 0 keine, + geringe, ++ moderate, +++ schwere Schädigung.

Abbildung 22: Art und Schwere der Nervenschädigung nach Einwirkdauer bestimmter Temperaturen über einen Zeitraum von 5 Minuten (60) bei der Untersuchung der Cauda equina von 20 Schweinen.

5.3 Temperaturentwicklung bei Polymerisation des Biomet Bone Cement V

Vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse wurde in vorliegendem Versuchsaufbau die Abstrahlung der Polymerisationstemperatur in den Spinalkanal untersucht. Die Injektion des Zementes erfolgte beim Übertritt von der festen in die flüssige Phase in den Wirbelkanal. Das weitere Aushärten geschah in einer exothermen Reaktion in situ. Die Temperatur, die auf die umgebenden Strukturen einwirkt ist nicht nur von der chemischen Reaktion der Polymerisation an sich abhängig, sondern auch von (30, 61, 66):

- der Mischart der Komponenten und auf den Zement einwirkenden Drücken
- der Wärmeleitfähigkeit und – kapazität von Knochen, Prothese, Zement
- dem Volumen des Zementes
- den Eingangsbedingungen
- dem P/ L Verhältnis

- der Aushärtedauer
- der Abführrate der Hitze

Im Hinblick darauf wurde versucht, die beeinflussbaren Faktoren konstant zu halten.

5.3.1 Art des Mischen und auf den Zement einwirkende Drücke

Mehrere Untersuchungen haben sich mit der Art und Weise des Zementmischens beschäftigt. Es wird aufgezeigt, dass der Druck unter dem die Komponenten gemischt werden Einfluss auf die Temperaturentwicklung habe. So käme es beim Mischen des Knochenzement unter Vakuum zu einem weniger hohen Anstieg der Temperaturentwicklung als beim Mischen unter Umgebungsdruck. Auch bei einem niedrig gehaltenen Applikationsdruck lässt sich die Polymerisationstemperatur reduzieren (30).

Teilweise wurde festgestellt, dass durch Oszillationen die Viskosität signifikant reduziert werden könnte. Andere Studien hingegen belegen, dass die Art des Mischens weder das Temperaturmaximum noch die Dauer der Aushärtung beeinflussen würden (8).

In vorliegendem Modell wurde das manuelle Mischen der Komponenten bevorzugt. Feste und flüssige Phase wurden für 1 Minute in einem Gefäß aus Plastik mit einem Spatel gemischt. Diese Methode wird im klinischen Alltag am häufigsten verwendet. Der Rückschluss ist möglich, dass die bei Polymerisation entstehenden Temperaturen noch niedriger sein könnten, wenn man ein Vakuumsystem zu Hilfe nehmen würde.

5.3.2 Wärmeleitfähigkeit und Wärmekapazität

Die Wärmeleitfähigkeit und Wärmekapazität von Knochen, in der Endoprothetik auch der Prothese und Zement ist von verschiedenen Gegebenheiten abhängig. Sowohl die Beschaffenheit des Gewebes mit seinen physikalischen und chemischen

Eigenschaften als auch die Geometrie des zu augmentierenden Knochens nehmen Einfluss (66).

Ein weiterer Faktor wurde von Leeson herausgearbeitet, der im in-vitro-Versuch von der im Unterschied zum feuchten Knochen deutlich divergierenden Wärmeleitfähigkeit und Wärmekapazität des trockenen Knochens berichtet (61).

Um die natürlichen Gegebenheiten so weit wie möglich zu simulieren, wurde die vorliegende Versuchsreihe dementsprechend an menschlichen Wirbelkörpern in einem 37,0°C warmen Wasserbad durchgeführt. Die Wärmeleitung im Wasserbad könnte sich aufgrund des Fehlens von Proteinen und anderen großmolekularen körpereigenen Stoffen in vivo anders verhalten, doch wurde dies als vernachlässigbar eingestuft.

5.3.3 Volumen des Zementes

Untersuchungen von Li et al. ergaben bei einem Zylinder mit dem Innendurchmesser 60 mm und einer Zementdicke von 6 mm eine Aushärtetemperatur von ungefähr 100°C. Die 6 mm beziehen sich auf die Augmentation in der Endoprothetik und man nahm an, dass für perkutane Vertebroplastie oder Kyphoplastie mehr Zement nötig ist (66). Dies wurde in einer anderen Untersuchung bestätigt, derzufolge die Polymerisationstemperaturen in Abhängigkeit von der Zementmasse höher würden (17). Zwei unterschiedlich große Knochenhöhlen wurden mit unterschiedlichen Mengen an Knochenzement gefüllt. Bei dem größeren Füllvolumen kam es zu einer deutlich größeren Wärmeentwicklung. In dem vorliegenden Modell legten wir uns auf ein Füllvolumen von 10 ml fest. Die im klinischen Alltag verwendeten Volumina divergieren in Abhängigkeit von Lokalisation und Operateur im Bereich von 1,5-12 ml (39, 75).

Nachdem es der vorliegenden Literatur zufolge nicht sicher ist, ob es eine Mindestmenge zur Schmerzlinderung oder Augmentation gibt, bewegte man sich in diesem Modell mit Injektion von 10 ml PMMA im großvolumigen Bereich. Unter Berücksichtigung des oben genannten Sachverhaltes würde sich bei kleineren

Zementmengen die Entwicklung der Polymerisationshitze reduzieren und das Modell auch für geringere Zementmengen geltend machen.

5.3.4 Eingangsbedingungen

Umgebungstemperatur, Zementtemperatur und auch die Temperatur des Mischgefäßes können auf die Polymerisationstemperatur Einfluss nehmen. Eine höhere Eingangstemperatur erhöht die Reaktions- bzw. Polymerisationsrate und somit die damit eng verknüpfte Hitzeentwicklung (66). So erklären sich Turner et al. die in seinem Versuch längeren Aushärtetemperaturen mit der im Vergleich zu andern Versuchen kühleren Umgebungstemperatur im Raum. Diese Gegebenheit versucht man sich auch in der Vermeidung von thermischen Schäden zunutze zu machen. Jeffries et al. postulieren, dass die Grenzzonentemperaturen von den thermischen Charakteristiken des kühleren Materials abhängen und DiPisa fand heraus, dass das Vorkühlen der Gelenkprothesen auf $-84,0^{\circ}\text{C}$ die Aushärtetemperatur an der Knochen-Prothesen-Grenze von $70,0^{\circ}\text{C}$ auf $49,0^{\circ}\text{C}$ senken kann und die Verlängerung der Aushärtezeit dadurch nur 5,5 Minuten beträgt. Chavali et al. erreichten eine 8-fach langsamere Polymerisation durch Verwendung von eisgekühltem PMMA (18, 29, 55, 99).

Die einzelnen Messreihen wurden im vorliegenden Versuch bei konstanter Raumtemperatur von 23°C und konstanten $37,0 \pm 1^{\circ}\text{C}$ Wasserbadtemperatur durchgeführt. Durch Konstanthalten dieser Faktoren wurde ausgeschlossen, daß unterschiedliche Eingangstemperaturen Einfluss auf die gemessene Temperaturentwicklung nahm. Auch auf ein Kühlen des Zementes wurde verzichtet, da dies im klinischen Alltag nicht immer Verwendung findet.

5.3.5 Mischverhältnis von flüssiger und fester Phase des Zementes

Mit steigendem P/L-Verhältnis sinken Spitzentemperaturen der Polymerisation. Der Grund ist, dass sich mit steigendem P/L-Verhältnis eine größere Menge des in der festen Phase befindlichen Initiators bei weniger Monomer in der flüssigen Phase befindet. Die Reaktion beginnt somit schneller. Nachdem die Temperatur während

der Polymerisation von Monomeren zu Polymeren freigesetzt wird, bedeutet eine kleinere Menge an Monomeren weniger reagible Monomere und somit eine geringere Spitzentemperatur (55, 99). Auf andere Weise führt weniger fester Bestandteil mit derselben Menge flüssigen Monomers zu einer Erhöhung der Polymerisationstemperatur (30).

Auf diesen Punkt wurde bei vorliegendem Modell kein Einfluss genommen. Das P/ L-Verhältnis wurde unter Verwendung der genannten Charge des Biomet Bone Cement V nicht geändert und somit vom Hersteller vorgegeben. In weiteren Versuchen könnte man unter Zuhilfenahme des vorliegenden Modells klären, wie sich die Änderung des P/L-Verhältnis auf die Temperaturentwicklung im Spinalkanal auswirkt.

5.3.6 Aushärtedauer

Die Aushärtezeit ist die Zeit, in der der Zement 90-100% seiner Festigkeit gewinnt. Die Aushärtetemperatur ist die höchste Temperatur, die während der Polymerisation erreicht wird (30). Die Aushärtezeit und somit auch die Messdauer wurde auf 20 Minuten festgelegt. Als Indikator der Aushärtezeit galt das Abbindeverhalten des Zementes bei Raumtemperatur.

5.3.7 Abführrate der Hitze

Die Rate, in der die Hitze abgeführt wird hängt zum einen von der Beschaffenheit des umliegenden Gewebes und zum anderen vom Verhältnis der Zementoberfläche zum Zementvolumen ab. Bei einem kleinen Verhältnis von Oberfläche zu Volumen wird die Oberfläche deutlich höheren Temperaturen ausgesetzt, als ein größeres Verhältnis von Oberfläche zu Volumen (61, 66). Dies bedeutet, dass vorliegendes Modell nicht bei allgemeine Untersuchungen z. B. in der Endoprothetik oder Kieferchirurgie zum Einsatz kommen kann. Die Temperatur, die bei Verebro- und Kyphoplastie über den Knochen abgeleitet wird, bezieht sich auf eine geringe Oberfläche bei relativ großem Volumen, anders als bei oben genannten Behandlungsformen.

5.4 Schmerzlinderung durch Polymerisationshitze

Der Großteil der Patienten, die sich nach symptomatischer Wirbelkörperfraktur einer Vertebro- oder Kyphoplastie unterzogen hatten, berichteten über eine langfristige Besserung der Schmerzsymptomatik. Und dies zumeist schon 48 Stunden nach dem Eingriff, was in klinischen Studien anhand von VAS oder reduziertem Analgetikaverbrauch verifiziert wurde (9, 45, 71, 75). Als Begründung hierfür werden verschiedene Ansätze im Zusammenhang mit der Schmerzentstehung diskutiert.

Die nervale Versorgung des Wirbelkanals wird unter anderem durch intraossäre Nerven gesichert, die über das Foramen vasculare posterior im Gefolge der basovertebralen Gefäße in den Wirbelkanal gelangen. Äste dieser Nerven ziehen entweder zu den zentralen und peripheren Anteilen des Wirbelkörpers oder sie gelangen durch die Vorderkante zum Knochenmark. Diese intraossären Nerven könnten eine Rolle in der Entstehung von Rückenschmerzen spielen (3).

Werden durch Mikrobewegungen innerhalb der Fraktur die intraossären Nerven gereizt, finden nach Stabilisierung der Fraktur mit Knochenzement keine Mikrobewegungen mehr statt und die Stimulation der Nerven unterbleibt (69). Doch ist die bei der perkutanen Vertebroplastie und Kyphoplastie verwendete Zementmenge nach Gangi et al. zu gering, um den analgetischen Effekt alleine durch die Konsolidierung des Wirbelkörpers zu erklären. Vielmehr seien der zytotoxische und der thermische Effekt für die Analgesie von Bedeutung (41).

Durch die zytotoxischen Monomere des PMMA könnten die freien intraossären Nervenendigungen zerstört werden und eine Weiterleitung des Schmerzreizes würde unterbleiben (16). Diese chemische Zerstörung der Schmerzrezeptoren lässt sich durch die vermehrte Menge an toxischem Monomer erklären, die man zur Verflüssigung und somit zur längeren Verarbeitungszeit des Zements benötigt (69, 92). Es könnten aber auch die durch Polymerisation des PMMA entstehenden Temperaturen Einfluss auf die Schmerzweiterleitung haben. Auch hierbei käme es zur Zerstörung freier Nervenendigungen, jedoch durch deren thermaler Nekrose (16) und es wurde bereits erläutert, daß die Temperaturen an der Knochen-Zement-

Grenze und innerhalb des Knochens hoch genug werden, um Schädigungen der Nerven zu verursachen (69, 92).

Der genaue Hergang der Schmerzentstehung und der Schmerzlinderung bei Vertebro- und Kyphoplastie ist weiterhin ungewiss. Nach unserem Modell kann über den Zusammenhang von Schmerzentstehung und intraossären freien Nervenendigungen keine Aussage getroffen werden.

Wenn allerdings andere Strukturen, wie periostale Reizung, einen Einfluss auf das Schmerzgeschehen bei osteoporotischen Frakturen nehmen sollte und Schmerz und Schmerzlinderung über Nozizeptoren am Periost zustande kämen, ließe sich vorliegendes Modell anwenden. Die Platzierung der Messsonden müsste dann in unmittelbarer Nähe des Periosts liegen, welches in vorliegendem Versuchsaufbau abpräpariert wurde (26).

5.5 Material und Methodik

5.5.1 Auswahl und Präparation der Wirbelkörper

Das Vorkommen osteoporotischer Frakturen ist im BWS und LWS Bereich annähernd gleich, wobei überwiegend der thorakolumbale Übergang betroffen ist (50). Aus technischen Gründen wurden ausschließlich von Lendenwirbelkörper im Bereich von LWK 1-5 augmentiert. Die Wirbelkörper stammten durchweg von menschlichen Lendenwirbelsäulen, um die Übertragung des Modells bezüglich Füllvolumen und Trabekelstruktur realistisch zu ermöglichen.

Bezüglich der Präparation entschloss man sich zur vollständigen Entfernung von Cauda equina und Rückenmarkshäuten, um die Zirkulation des Liquors und den möglichen Hitzeabtransport über diesen und über Venen zu simulieren. Jensen et al. gaben beispielsweise an, dass möglicherweise die Bänder, die gut vascularisierte Dura und der Liquor cerebrospinalis als natürliche Isolatoren funktionieren könnten (56). Ebenso berichtete Biehl in einer anderen Studie von einem maßgeblichen Hitzeabtransport über Blut und Liquor (14).

Der aktuelle Grundtenor und auch vorliegende Ergebnisse lassen erkennen, dass die entstehenden Temperaturen zwar hoch genug sind, um Strukturen potentiell zu schädigen, eine Gefahr durch Hitzeschädigung am Myelon und den Spinalnerven jedoch aufgrund der kurzen Einwirkdauer unwahrscheinlich ist.

In der Literatur werden diesbezüglich verschiedene Gründe diskutiert. Zum einen könnte es an der Distanz zwischen Augmentation und Rückenmark/ Spinalnerven liegen. Dies erscheint auch durch vorliegendes Modell nachvollziehbar. Die gemessenen Temperaturen nahmen mit der Distanz zum PMMA ab. Eine vorbeschriebene mäßige Wärmeleitung biologischer Gewebe (1, 60), oder der Abtransport der Hitze durch den Blut- und Liquorfluss (1) könnten ebenso maßgeblich zur Temperaturreduktion im Rückenmarkskanal beitragen. Unter Rücksichtnahme auf diese Überlegungen wird in vorliegendem Modell mit Hilfe eines Rührfisches eine Zirkulation im Wasserbad hergestellt. Die Zirkulation stellt den Blutfluss und die pulsatile Bewegung des Liquors dar.

5.5.2 Lage der Messsonden

Die Temperaturentwicklung vor allem im Rückenmarkskanal war von Interesse. Während manche Autoren die Messfühler am Wirbelkörper (1), im Rückenmark (6) oder im Zement und der Knochen-Zement-Grenze (26) fixierten, wurden hier die Messelemente im Abstand von 1 mm zunächst aneinander und dann senkrecht zur Wirbelkörperhinterkante frei in den Rückenmarkskanal ragend platziert. Eine intakte Wirbelkörperhinterkante war Voraussetzung, zumal diese die Abstrahlung der Polymerisationshitze in den Spinalkanal abschirmen könnte (1). Die korrekte Lage der Messelemente wurde mittels Durchleuchtung sichergestellt. Desweiteren kamen Mantelthermoelemente zum Einsatz, sodass eine Wärmeleitung durch die Messsonde selbst weitestgehend ausgeschlossen werden konnte.

5.5.3 Füllmenge und Lokalisation des Zementes

In vorliegenden Versuchsaufbau wurden 10 ml Zement injiziert. In der Literatur divergieren die Mengen abhängig von Lokalisation und Operateur im Bereich von 1,5 ml- 12 ml (39, 75), wobei eine Applikation von Zement im oberen Volumenbereich die Entwicklung höherer Temperaturen nach sich zieht. Somit zeigt sich, nachdem in diesem Bereich keine Gefahren durch Hitzeschäden zu erwarten sind, dass bei weniger Zementvolumen ebenso unbedenklich verfahren werden kann. Nachdem der Versuchsaufbau nicht die Aushöhlung des Knochens vorsah, ist der Zement im Knocheninneren durch trabekuläre Strukturen unterbrochen. Darauf wurde auch die Inhomogenität der Ergebnisse zurückgeführt. Im Anschluss an die Messungen wurde die Lage des Zementes im Wirbelkörper kontrolliert. Um Komplikationen zu verringern, sollte der Zement eher im vorderen Drittel des Wirbelkörpers zu liegen kommen (39). Dies wurde auch hier berücksichtigt .

5.5.4 Messmethode

Die Messung erfolgte über einen Zeitraum von 20 Minuten mit einer Abnahmefrequenz von 1/3 Herz. Innerhalb dieser Zeit ist die Polymerisation abgeschlossen (18, 26). Auf ein Kühlen des Zementes im Vorfeld wurde verzichtet und der Zement wurde stets bei Zimmertemperatur verarbeitet. Hierbei zeigte sich keine potentiell schädigende Temperaturerhöhung im Spinalkanal und wir verzichteten auf nochmalige Durchführung der Versuchsreihe unter Zuhilfenahme der die Polymerisationstemperatur beeinflussenden Faktoren. Um diese zu untersuchen könnten weitere Versuche unter Zuhilfenahme des vorliegenden Modells folgen.

5.6 Vergleich des vorliegenden Modells mit Ergebnissen in der Literatur

In unserem Modell lagen die Temperaturen im Bereich von 35,15°C bis 43,17° C. Die höchste Temperatur wurde an der Wirbelkörperhinterkante abgegriffen. Nach den bisherigen Vorstellungen und Untersuchungen wirkt auch in diesem Versuch die Spitzentemperatur, obwohl potentiell schädlich, nicht lange genug ein, um Schäden am Rückenmark und Nerven zu erzeugen. Bei unsachgemäßer Applikation des Zementes oder Komplikationen durch Zementaustritt zeigt sich jedoch ein anderer

Sachverhalt. Die Temperatur von 65,20°C und 68,11°C wurde bei Austritt des Zementes in den Spinalkanal beobachtet. Diese Präparate wurden ausgeschlossen. Der Schaden, der hierdurch entstehen könnte, deckt sich mit einer Beobachtung von Wilkes, der von dem Fall einer 63-jährigen Patientin mit multiplen Metastasen berichtet, in dem es eben durch den Zementaustritt zu schwerer Nervenschädigung kam. Er vermutete den Austritt durch eine nicht beobachtete Läsion der Wirbelkörperhinterkante (105) und es zeigt die Wichtigkeit genauer Untersuchung im Vorfeld einer Vertebro- oder Kyphoplastie.

Untersuchungen zum Thema über die Auswirkung der Polymerisationstemperatur begannen schon in den 70er Jahren des letzten Jahrhunderts (14). Biehl et al. lokalisierten Messsonden im Zement, an der Zement-Knochen-Grenze und im Knochen bei Endoprothesenversorgung der unteren Extremität im Unterschied von Blutleere und normaler Blutzirkulation. Der Wert an der Knochen-Zement-Grenze betrug bei normaler Blutzirkulation im Mittel 46,6°C, laut seiner Aussage 10,0°C unter dem kritischen Punkt der Eiweißkoagulation. 2-3 mm von der Knochen-Zement-Grenze entfernt lag die Spitzentemperatur im Bereich von 38,5°C. Bei Blutleere fand sich eine deutliche erhöhte Spitzentemperatur an der Zement-Knochen-Grenze von, im Mittel, 54,5°C. 2-3 mm von dieser Grenze entfernt lag der Durchschnittswert bei 40,4°C. Dieser Versuchsaufbau legte die hier bestätigte Annahme dar, dass die über den Blutstrom abtransportierte Wärme nicht zu vernachlässigen sei. Im Vergleich mit dieser Studie bezog sich eben vorgestellter Versuch nicht auf die potentiellen Gefahren bei der Augmentation von Wirbelkörperfrakturen.

Um den Schutz der Hirnhäute bei einem völligen Ersatz eines Wirbelkörpers durch Zement zu untersuchen, maßen Toksvig-Larson et al. die Temperatur an der Rückfläche des Zementes sowie an der Ventralseite der Dura. Sie stellten folgende Situationen nach: Belassen eines 0,5 cm dicken Spongiosarandes sowie der Hinterkante, Belassen der gesamten Hinterkante, Belassen der Hinterkante und Einbringen einer 1mm dicken Silikonmembran, Entfernung des gesamten WK und alleiniges Einfügen einer Silikonmembran. Das Temperaturmaximum wurde ähnlich dem des aktuellen Versuches 10-13 Minuten nach Mischen des Zementes gemessen. Bei einer durchschnittlichen Temperatur von 82°C an der Zementoberfläche lag die an

der Dura abgegriffene durchschnittliche Maximaltemperatur bei 23°C mit Vorhandensein von Spongiosa und Kortikalis, bei Trennung von Zement und Dura durch eine Silikonmembran lag die an der Dura abgegriffene durchschnittliche Maximaltemperatur bei 37°C. Die Arbeitsgruppe kommt zu dem Schluss, dass der moderate Temperaturanstieg eher nicht schädigend auf neurale Strukturen einwirkt (98).

Deramond et al. berichteten über die Polymerisationstemperatur zweier unterschiedlicher Knochenzemente. Für sie war die Frage nach dem Grund der Schmerzfreiheit nach Vertebro- und Kyphoplastie von besonderem Interesse und ob diese gegebenenfalls durch die thermische Nekrose von intraossalen Nervenendigungen verursacht sein könnte. Dazu augmentierten sie 12 Wirbelkörper mit 12 ml Knochenzement. Je sechs mit einem PMMA und sechs mit einem Zement niedriger exothermen Reaktionstemperatur. Die Sonden wurden innerhalb des vorderen Kortex, zwischen den bipedikulär eingebrachten Zementboli und zwischen Periost und Ligamentum longitudinale posterius eingesetzt. Deramond et al. gelangte zu dem Ergebnis, dass bei einem Temperaturanstieg auf über 50,0°C im Messbereich innerhalb des Wirbelkörpers für 0-5 Minuten wohl mit einer thermischen Schädigung von Knochen und intraossären Nerven zu rechnen ist. Im Bereich der Wirbelhinterkante lag die Temperatur zu keiner Zeit über 41,0°C. Dies führte sie zu dem Schluss, dass eine Schädigung des Rückenmarks und der Spinalnerven durch Polymerisationshitze wohl auszuschließen sei (26).

In einer Untersuchung von Belkoff et al., in der 24 osteoporotische Wirbelkörper mit Zementvolumina von 6 oder 10 ml gefüllt wurden, wurde die Temperatur ebenso an drei Messpunkten abgegriffen: innerhalb des vorderen Kortex, in der Mitte des Wirbelkörpers und zwischen Periost und Ligamentum longitudinale posterius. Der Zement war bei diesem Versuch gekühlt und die Temperaturen wurden alle 30 Sekunden über den Zeitraum von 15 Minuten abgegriffen.

Die Maximaltemperatur betrug 113,0°C bei einer Injektion von 10 ml PMMA und lag im Bereich des vorderen Cortex. Ebenso hing die längste Aushärtezeit von 8 Minuten mit 10 ml Simplex P zusammen. Die Temperaturen im Spinalkanal lagen im Bereich

von 39,0°C-57,0°C, im Wirbelkörper im Bereich von 44,0-113,0°C über einen Zeitraum von 0-8 Minuten bei 10 ml bzw. 0-2,5 Minuten bei 6 ml Zement. Belkoff vermutet keine Gefahr bezüglich thermischer Schädigung des Rückenmarkes bei der Vertebro- und Kyphoplastie, solange sie unter optimalen Umständen verlief. Potentiell schädliche Temperaturen über 50,0°C wurden erreicht, als sich der Zement der Wirbelkörperhinterkante genähert hatte. Man darf allerdings nicht außer Acht lassen, dass die Volumina 6 und 10 ml betrugen (11).

In einer weiteren Untersuchung beschrieb Aydn et al. die Hitzeentwicklung im Rückenmark nach Applikation von 12 ml PMMA in die Halswirbelkörper von Kälberkadavern (6). Die Temperatur wurde im Wirbelkörper, epidural und im Rückenmark auf verschiedenen Tiefen abgegriffen. Der Hitzesensor im Rückenmark, der dem PMMA am nächsten lag, zeigte eine Spitzentemperatur von 42,0-44,0°C über einen Zeitraum von 13 Minuten an. Die Sonde in der dorsalen weißen Substanz zeigte mit 37,0°C-39,0°C die niedrigste Temperatur an. Es wurde in dieser Studie deutlich gemacht, dass der Anstieg und die Höhe der Temperatur mit der Entfernung zum PMMA abnehmen. Ferner wurde postuliert, dass weiße und graue Rückenmarksubstanz über eine unterschiedliche Wärmeleitfähigkeit und Wärmekapazität verfügen. Trotz der milden Temperaturen wird zum Schutz des Rückenmarks eine weitere Reduzierung der Polymerisationstemperatur gefordert.

Einen Weg, die physiologischen Bedingungen nachzustellen fanden Aebli et al. im Tiermodell (1). Auch sie gingen der Frage nach Schmerzlinderung durch Polymerisationshitze nach und ebenso der Frage nach potentieller Schädigung von Rückenmark und Spinalnerven. Dazu augmentierten sie 12 Wirbelkörper lebender Schafe mit einem Zementvolumen von 4 ml PMMA. Die Polymerisationstemperatur wurde an Wirbelkörperhinterkante, den Bandscheiben und im Wirbelkörper abgegriffen. Die Temperaturen an der Wirbelkörperhinterkante bewegten sich für ungefähr 1,5 Minuten über 40°C. Auch diese Arbeitsgruppe kam zu dem Schluss, dass eine Gefährdung für Rückenmark und Spinalnerven bei der Augmentation von Wirbelkörpern nicht zu befürchten ist.

6. Zusammenfassung

In vorliegendem Modell wurde untersucht, ob bei Durchführung der perkutanen Vertebro- oder Kyphoplastie mit PMMA neurale Strukturen Hitzeschäden nehmen könnten. Der Fragestellung liegt zugrunde, dass bei der Polymerisation des Acrylzementes Temperaturen entstehen, die potentiell gewebeschädigend sind.

Bei Untersuchung der Temperatur wurde auf einen möglichst realitätsnahen Versuchsaufbau Wert gelegt. Demzufolge fand die Augmentierung menschlicher Wirbelkörper mit handelsüblichem Knochenzement statt. Das Milieu um das Modell wurde dem natürlichen nachempfunden und die Umgebungstemperatur konstant gehalten. Liquorfluss und Durchblutung wurden durch das bewegte Wasserbad simuliert. Die Thermoelemente stellten die Temperaturentwicklung an der Wirbelkörperhinterkante und bis zu einem Zentimeter im Spinalkanal dar. An der Wirbelkörperhinterkante wurden die höchsten Temperaturen abgegriffen. Die Temperatur verringerte sich in Abhängigkeit der Entfernung zur Wirbelkörperhinterkante. Auch wenn die Temperatur direkt an der Wirbelkörperhinterkante eine Höhe erreichte, potentiell schädigend sein kann, ist die Einwirkdauer zu kurz, um einen Hitzeschaden zu provozieren. Anders zeigt es sich bei Austritt von PMMA in den Spinalkanal. Tritt dies ein, kommt es zur dortigen Polymerisierung. Einwirkdauer und Höhe der Temperatur sind dann lange und hoch genug, um neurale Strukturen zu schädigen.

Bei sachgemäßer Durchführung von Vertebro- und Kyphoplastie können Hitzeschäden der Nerven und des Rückenmarks durch die Polymerisation von PMMA ausgeschlossen werden. Eine genaue bildgebende Diagnostik und eine exakte Dosierung des nicht zu flüssigen Zementes können die Ausbreitung des Zementes im vorderen Drittel des WK gewährleisten. Denn nur wenn der Austritt von PMMA in den Spinalkanal vermieden wird, lassen sich thermische Schäden von neuralen Strukturen vermeiden.

7. Literaturverzeichnis

1. Aebli, N., Goss, BG., Thorpe, P., Williams, R., Krebs, J.

In vivo temperature profile of intervertebral discs and vertebral endplates during Vertebroplasty: an experimental study in sheep

Spine 31 (15), 1674- 1678, 2006

2. Al- Assir, I., Perez Higuera, A., Florensa, J., Munoz, A., and Cuesta, E.

Percutaneous Vertebroplasty: A special syringe for cement injection

Am J Neuroradiology (AJNR) 21, 159-61. 2000

3. Antonacci, M.D, Mody, D., R., Heggeness, M., H.

Innervation of the human vertebral body: a histological study

Journal of spine disorders 11, 526- 531, 1998

4. Alvarez, L., Perez- Higuera, A., Granizo, J. J., Miguel de, I., Quinones, D., and Rossi, R. E.

Predictors of outcomes of percutaneous vertebroplasty for osteoporotic vertebral fractures

Spine 30(1), 87-92. 2005

5. Armsen N., Bozcyk B.

Vertebro-Kyphoplasty-History, Development, Results

European Journal of Trauma 5: 433- 441, 2005

6. Aydın, S., Bozda, E., Sünbülolu, E., Ünal, H., Hancı, M., Aydın, Ö., Kaday, C.

In vitro Investigation of heat transfer in spinal cord during polymethylmethacrylate application for vertebral body reconstruction

European Spine Journal, 10.1007/s00586-004-0869-z, 2005

7. Bai B., Jazrawi L.M., Kummer F.J., and Spivak J.M.
The use of an injectable, biodegradable calcium phosphate bone substitute for the prophylactic augmentation of osteoporotic vertebrae and the management of vertebral compression fractures
Spine 24 (15), 1521-26. 1999
8. Baroud, G., Samara, M., and Steffen, T.
Influence of mixing method on the cement temperature- mixing time history and doughing time of three acrylic cements for vertebroplasty
J Biomed Mater Res B Appl Biomater 68[1], 112-16. 2004
9. Barr J.D., Barr M.S., Lemley T.J., and McCann R.M.
Percutaneous vertebroplasty for pain relief and spinal stabilisation
Spine 25 (8), 923-28. 2000
10. Becker, S., Chavanne, A., Meissner, J., Bretschneider, W., Ogon, M.
Die minimal- invasive chirurgische Versorgung osteoporotischer Wirbelkörperfrakturen mit Vertebroplastie und Kyphoplastie
J Miner Stoffw 11 (Suppl 1): 4- 7, 2004
11. Belkoff S. M., Molloy S.
Temperature measurements during polymerisation of polymethylmetacrylate cement used for vertebroplasty
Spine 28 (14) : 1555- 9, 2003
12. Berlemann, U., Müller, C., W., Krettek, C.
Perkutane Augmentierungstechniken der Wirbelsäule- Möglichkeiten und Grenzen
Der Orthopäde, 10.1007/ s00132-003-0576-1, 2003
13. Berman A. T., Reid S. J., Daniel R. Y., Sih G. C., Zimmermann M., R.
Thermally induced bone necrosis in rabbits
Clin Orthop 186: 284- 93, 1984

14. Biehl, G., Harms, J., Hanser, U.
Experimentelle Untersuchungen über die Wärmeentwicklung im Knochen bei der Polymerisation von Knochenzement
Arch Orthop Unfallchirurg 78 (1): 62- 9, 1974

15. Bierschneider M., Boszczyk B. M., Schmid K., Robert B., Jaksche H.
Minimally invasive vertebral augmentation techniques in osteoporotic fractures
European Journal of Trauma 5: 442- 452, 2005

16. Bostrom, M. P. and Lane, J. M.
Future directions: augmentation of osteoporotic vertebral bodies.
Spine 22, 39S-42S. 1997

17. Brown, S. A., Bargar, W.L.
The influence of temperature and specimen size on the flexural properties of PMMA bone cement
J Biomater Res 18 (5): 523- 36, 1984

18. Chavali, R., Resijek, R., Knight, SK., Choi, IS.,
Extending polymerization time of polymethylmethacrylate cement in percutaneous vertebroplasty with ice bath cooling system
AJNR 24: 545- 546, 2003

19. Chiras, J, Depriester, C., Weill, A., Sola- Martinez, M. T., and Deramond, H.
Percutaneous vertebral surgery: techniques and indications
Neuroradiol 24 (1), 45-59. 1997

20. Consensus Developement Conference
Prophylaxis and treatment of osteoporosis
Am J Med 1991; 90: 107-10 (Schwarz)

21. Cortet, B., Cotten, A., Boutry, N., Dewatre, F., Flipo, R. M., Duquesnoy, B., Chastanet, P., and Delcambre, B.

Percutaneous vertebroplasty in patients with osteolytic metastases or multiple myeloma

Rev Rhum Engl Ed. 64(3), 177-83. 1997

22. Cotten, A., Boutry, N., Cortet, B., Assaker, R., Demondion, X., Leblond, D., Chastanet, P., Duquesnoy, B., and Deramond, H.

Percutaneous Vertebroplasty: State of the Art

Radiograph 18 (2), 311-20. 1998

23. Cotten, A., Dewatre, F., Cortet, B., Assaker, R., Leblond, D., Duquesnoy, B., Chastanet, P., and Clarisse, J.

Percutaneous Vertebroplasty for osteolytic metastases and Myeloma

Radiology 200 (2), 525-30. 1996

24. Cyteval, C., Sarrahere, M. P., Roux, J. O, et.al.

Acute osteoporotic vertebral collapse: open study on percutaneous injection of acrylic surgical cement in 20 patients

AJR 173, 1685-90. 1999

25. Da Fonseca, K., Grafe, I., kasperk, C., Libicher, M., Noeldge, G., Meeder, P-J., Kyphoplastie mit " Biozement"

J Miner Stoffwechs 11 (suppl 1): 16- 19, 2004

26. Deramond, H., Wright, N. T., Belkoff, S. M.

Temperature elevation caused by bone cement polymerization during vertebroplasty

Bone 25 (Suppl 2), 17-21. 1999

27. De Vrind, HH., Wondergem, J., Haveman, J.,
Hyperthermia- induced damage to rat sciatic nerve assessed in vivo with functional
methods and with electrophysiology
J Neuroscience Methods 45: 165- 174, 1992
28. Dewey WC.
Arrhenius relationship from the molecule and cell to the clinic
Int. J. Hyperthermia 10 (4): 457- 83, 1994
29. DiPisa, J.A., Sih, G.S., Berman, A.T.
The temperature problem at the bone- acrylic cement interface of the total hip
replacement
Clin Orthop Relat Res 121: 95- 8, 1976
30. Dunne, NJ., Orr, JF.
Curing characteristics of acrylic bone cement
J Mater Sci Mater Med. 13 (1): 17- 22, 2002
31. EPOS Group
Incidence of vertebral Fracture in Europe: Results from the European prospective
osteoporosis study
J of Bone and Miner Res., 17 (4), 2002
- 32.EPOS Group
Mortality associated with vertebral deformity in men and women: results from the
European prospective osteoporosis study
Osteoporos. Int., 8: 291-7, 1998
33. Felsenberg, D., Wieland, E., Hammermeister, C., Ambrecht, G., Gowin, W.,
Raspe, H.,
Prevalence of vertebral spinal deformities in women and men in Germany
EVOS group in Germany Med Klin (Munich) 93 Suppl 2: 31-4, 1998

34. Eriksson, R. A., Albrektsson, T., Magnusson, B.
Assessment of bone viability after heat trauma: a histological and vital microscopic study in the rabbit
Scand J Plast Reconstr Surg 18, 261-68. 1984
35. Fajardo, L.F.
Pathological effects of hyperthermia in normal tissues
Cancer res (Suppl.) 44, 4826s- 4836s, 1984
36. Field, S.B., Morris, C. C.
The relationship between heating time and temperature: its relevance to clinical hyperthermia
Radiotherapy and oncology: J of the European Society for Therapeutic radiology and Oncology 1: 179- 186, 1983
37. Franken, NA., De Vrind, HH., Sminia, P., Havemann, J., Troost, D., Gonzalez Gonzalez D.
Neurological complications after 434 MHz microwave hyperthermia og the rat lumbar region including the spinal cord
Int J Radiat Biol 62 (2): 229- 38, 1992
38. Galibert,P., Deramont, H., Rosat, P., Le Gars, D.
Preliminary note on the treatment of vertebral angioma by percutaneous acrylic vertebroplasty
Neuerochirurgie 33(2): 166- 168, 1987
39. Gangi, A., Dietemann, J. L., Guth, S., Steib, J. P., Roy, C.
CT- and fluoroscopy- guided Vertebroplasty: Results and Complications in 187 Patients
Semin Intervent Radiol 16 (2), 137-42. 1999

40. Gangi, A., Dietemann, J. L., Schultz, A, Caffarati, G., and Roy, C.
Value of percutaneous injection of acrylic cement using a pressure regulator
J Radiol 78 (5), 393-94. 1997
41. Gangi, A., Guth, S., Imbert, J. P., Marin, H., Dietemann, J. L.
Percutaneous vertebroplasty: Indications, Technique and results.
Radiographics 23, e10. 2003
42. Gangi, A., Kastler, B.A., Dietemann J.L.
Percutaneous vertebroplasty giuded by a combination of CT and fluororscopy
Am J Neuroradiol. 15 (1): 83- 6, 1994
43. Garfin S.R., Yuan H.A., Reiley M.A.
New technologies in spine: kyphoplasty and vertebroplasty for the treatment of painful osteoporotic compression fractures
Spine 26, 1511-15. 2001
44. Grados, F., Depriester, C., Cayrolle, G., Hardy, N., Deramond, H., and Fradellone, P.
Long -term observations of vertebral osteoporotic fractures treated by percutaneous vertebroplasty
Rheumatology 39, 1410-14. 2000
45. Gschwendtner M., Habelsberger, W., Muhrhammer, E., Lettner, F., Mieß, F.
Vertebroplastie- eine neue Therapieform zur Schmerzbehandlung von Wirbelkörperfrakturen
J. Miner. Stoffwech. 4: 13-16, 2003
46. Günther, Ch.
Vertebroplastie ist nicht gleich Ballonkyphoplastie
J. Miner. Stoffwechsel Sonderheft 1: 26- 27, 2004

47. Harrington, K. D.

Major neurological complications following percutaneous vertebroplasty with polymethylmethacrylate: a case report

J Bone Joint Surg Am 83, 1070-73. 2001

48. Hasserijs R., Karlsson M. K., Jonsson, B., Redlund- Johnell, I., Johnell, O

Long- term mobility and mortality after a clinically diagnosed vertebral fracture in elderly- a 12- and 22- year follow up of 257 patients

Calcif Tissue Int. 76 (4): 235- 4, 2005

49. Häussler, B., Gothe, H., Gol, D., Glaeske, G., Pientka, L., Felsenberg, D.

Epidemiology, treatment and costs of osteoporosis in Germany- the BoneEVA study

Osteoporos Int. 18 (1): 77- 84, 2007

50. Häussler, B., Gothe, H., Mangiapane, S., Glaeske, G., Pientka, L., Felsenberg, D.,

Versorgung von Osteoporosepatienten in Deutschland. Ergebnisse der BoneEVA-Studie

Dtsch.Ärztebl 2006; 103(39): A 2542-8

51. Heini, P. F. and Berlemann, U.

Bone substitutes in vertebroplasty

Eur Spine 10, S205-S213. 2001

52. Heini, P. F., Berlemann, U., Kaufmann, M., Lippuner, K., Fankhauser, C., Landuyt van, P.

Augmentation of mechanical properties in osteoporotic vertebral bones- a biomechanical investigation of vertebroplasty efficacy with different bone cements

Eur Spine 10, 164-71. 2000

53. Heini, P. F., Wälchli, B., and Berlemann, U.

Percutaneous transpedicular vertebroplasty with PMMA: operative technique and early results. A prospective study for the treatment of osteoporotic compression fractures

Eur Spine J9, 445-50. 2000

54. Jakob, F., Schwarz, H.

Antrag auf Einrichtung eines Disease Management Programms für die Erkrankung Osteoporose

Osteol. 14: 245- 261, 2005

55. Jefferiss, C. D., Lee, A. J. C., Ling, R. S. M.

Thermal aspects of self curing polymethylmethacrylate

J Bone Joint Surg [Br] 57, 511-18. 1975

56. Jensen, M. E., Evans, A. J., Mathis, J. M., Kallmes, D. F., Cloft, H. J., Dion, J.

Percutaneous polymethacrylate vertebroplasty in the treatment of osteoporotic vertebral body compression fractures: technical aspects

Am J Neuroradiology 18, 1897-904. 1997

57. Jerosch, J., Filler, T. J., Peuker, E. T., Grönemeyer, D., Gevargez, A., Grundei, H.

Perkutane vertebrale Augmentation bei osteoporotischen Wirbelkörpern- Eine experimentelle Untersuchung

Biomed.Technik 44, 190-93. 1999

58. Kado, D. M., Browner, W. S., Palmera, L., et al.

Vertebral fractures and mortality in older women

Arch Intern Med [159], 1215-20. 1999

59. Kaufmann T. J., Jensen M. E., Ford G., Gill L. L., Marx W. F., Kallmes D. F.

Cardiovascular effects of polymethylmethacrylate use in percutaneous vertebroplasty

Am J Neuroradiology(AJNR) 23, 601-04. 2002

60. Konno S., Olmarker K., Byrod G., Nordborg C., Strömqvist B., Rydqvist B.
Acute thermal nerve root injury
Eur Spine J 3: 299- 302, 1994
61. Leeson, M. C., Lippit, S. B.
Thermal aspects of the use of polymethylmethacrylate in large metaphyseal defects in bone: a clinical review and laboratory study
Clinical orthopaedics and related research, Issue 295: 239- 45, 1993
62. Leidig- Bruckner, G., Minne, H. W., Schlaich, C., Wagner, G., Scheidt- Nave, C., Bruckner, T., Gebert, H. J., Ziegler, R.
Clinical grading of spinal osteoporosis: quality of life components and spinal deformity in women with chronic low back pain and women with vertebral osteoporosis
J Bone Miner Res 12 (4): 663- 75, 1997
63. Lewis, G.
Injectable bone cement for use in vertebroplasty and Kyphoplasty: State of the art review
J Biomed Mater Res Part B: Appl Biomater 76 B: 456- 468, 2006
64. Lewis, G.,
Properties of acrylic bone cement: State of the art review
J Biomed Mater Res. 38 (2): 155- 182, 1997
65. Li, S., Chien, S., Brånemark, P.
Heat shock- induced necrosis and apoptosis in osteoblasts
J orthop res 17: 891- 899, 1999
66. Li C., Mason J., Yakimicki D.
Thermal characterization of PMMA- based cement curing
J Mater Sci Mater Med 15 (1): 85-9, 2004

67. Liliang, P. C., Su, T. M., Liang, C. L., Chen, H. J., Tsai, Y. D., Lu, K.
Percutaneous vertebroplasty improves pain and phsysicial functioning in elderly
osteoporotic compression fracture patients
Gerontology 51 (1): 34-9, 2005
68. Lu, Y., Genant, H.K., Sheperd, J., Zhao, S., Mathur, A., Fuerst, T.P., Cummings,
S.R.
Classification of osteoporosis based on bone mineral densities
J Bone Miner Res 16 (5): 901- 10, 2001
69. Mathis, J. M., Barr, J. D., Belkoff, S. M., Barr, M. S., Jensen, M. E., and
Deramond, H.
Percutaneous vertebroplasty: a developing standard of care for vertebral
compression fractures
AJNR 22, 373-81. 2001
70. Mathis, J., Orlando Ortiz, A., Zoarski, G., H.
Vertebroplastie versus Kyphoplastie: A Comparison and Contrast
AJNR 25: 840- 845, 2004
71. McKiernan, F., Faciszewski, T., and Jensen, R.
Quality of life following vertebroplasty
J Bone Joint Surg Am 86- A (12), 2600-06. 2004
72. Melton, L. J.
Osteoporosis: Etiology, diagnosis and management
In: RiggsBL, Melton LJ, Hrsg.: Epidemiology of fractures. New York: Raven Press
1988; 133: 54
73. Mjöberg, B., Pettersson, H., Rosenqvist, R., and Rydholm, A.
Bone cement, thermal injury and the radiolucent zone
Acta Orthop Scand 55[6], 597-600. 1984

74. Murphy, KJ., Deramond, H.,
Percutaneous vertebroplasty in benign and malignant disease
Neuroimaging Clin N Am. 10 (3): 535- 45
75. Muto M., Muto E., Izzo R., Diano AA., Lavanga A., Di Furia U.
Vertebroplasty in the treatment of back pain
Radiol Med (Torino) 109 (3): 208- 19, 2005
76. Nelson, D. A., Barker, M. E, and Hamlin, B. H.
Thermal effects of acrylic cementation at bone tumor sites
Int J Hyperthermia 13[3], 287-306. 1997
77. Nussbaum, D. A., Gailloud, P., Murphy, K.,
The chemistry of acrylic bone cements and implications for clinical use in image-guided therapy
J Vasc Intervent Radiol 15 (2 Pt 1): 121-6, 2004
78. Padovani B., Kasriel O., Brunner P., and Peretti- Viton P.
Pulmonary embolism caused by acrylic cement: a rare complication of percutaneous vertebroplasty.
Am J Neuroradiology 20, 375-77. 1999
79. Park J. H., Choo S. J., Park S. W.
Images in cardiovascular medicine. Acute pericarditis caused by acrylic bone cement after percutaneous vertebroplasty
Circulation 111 (6): e98, 2005
80. Peh, W. C. G, Gelbart, M. S., Gilula, L. A., and Peck, D. D.
Percutaneous vertebroplasty: Treatment of painful vertebral compression fractures with intraosseous vacuum phenomena
AJR 180, 1411-17. 2003

81. Phillips, H, Cole, P. V., Letton, A. W.

Cardiovascular effects of implanted acrylic bone cement

Br Med J 3, 460-61. 1971

82. Putz, R., Pabst, R.

Sobotta, Atlas der Anatomie des Menschen Band I, Kopf, Hals, Obere Extremität

21. Auflage 1999, Urban & Fischer Verlag

83. Rapado, A.

General management of vertebral fractures

Bone 3(suppl), 27-31. 1996

84. Ratliff J., Nguyen T., and Heiss J.

Root and spinal cord compression from methylmethacrylate vertebroplasty

Spine 26, E300-E302. 2001

85. Rauschmann, M. A., Stechow von, D., Thomann, K.-D., Scale, D.

Komplikationen in der Vertebroplastie

Der Orthopäde, 10.1007/s00132-003-573-4, 2003

86. Rodan, G. A.

Bone mass homeostasis and bisphosphonate action

Bone 1997; 20: 1-4

87. San Millan, R. D., Burkhard, K., Jean, B., et al.

Pathology findings with acrylic implants

Bone 25, 85S-90S. 1999

88. Schlaich, C., Minne, H. W., Bruckner, T., et al.

Reduced pulmonary function in patients with spinal osteoporotic fractures

Osteoporos Int 8/3, 261-67. 1998

89. Schmidt, R. F., Thews, G.

Physiologie des Menschen

Springer Verlag 1997, 27. Auflage

90. Scroop, R., Eskridge, J., and Britz, G. W.

Paradoxical cerebral arterial embolization of cement during intraoperative vertebroplasty: case report

Am J Neuroradiology(AJNR) 23, 868-70. 2002

91. Seebach, C., Maier, B., Henrich, D., Marzi, I.

Osteoporotic vertebral fractures

European Journal of Trauma 5: 424-432, 2005

92. Seppäläinen, A. M. and Rajaniemi, R.

Local neurotoxicity of methylmethacrylate among dental technicians

Am J Ind Med 5, 471-77. 1984

93. Silverman, S.L.

The clinical consequence of vertebral compression fracture

Bone 1992; 13 Suppl 2: S27- 31

94. Sminia, P., Hendriks, J. J., van der Kracht, A., Rodernand, H., Honvemmann, J., Jansen, W., Koedoodur, K., Franken, N. A.

Neurological observations after local irritations and hyperthermia of rat lumbosacral spinal cord

Int J Radiat Oncol Biol Phys 32: 165- 74, 1995

95. Stanczyk, M.

Study on modelling of PMMA bone cement polymerisation

J Biomech 38 (7): 1397- 403, 2005

96. Stanczyk, M., van Rietbergen, B.,
Thermal analysis of bone cement polymerisation at the cement- bone interface
Journal of Biomechanics 37 (12): 1803- 10, 2004
97. Takahashi, S., Tanaka, R., Watanebe, M., Takahashi, H., Kakinuma, K., Suda, T.,
Yamade, M.
Effects of whole body hyperthermia on the canine central nervous system
Int J Hyperthermia 15: 203-16, 1999
98. Toksvig- Larsen, S., Johnsson, R., Strömqvist, B.
Heat generation and heat protection in methylmethacrylate cementation of vertebral
bodies
Eur spine 4: 15- 1, 1995
99. Turner, R. C., Atkins, P. E., Ackley, M. A., Park, J. B.
Molecular and macroscopic properties of PMMA bone cement: free- radical
generation and temperature change vs mixing ratio
J Biomed Mater Res. 15 (3): 425- 32, 1981
100. Uchiyama, S., Yashiro, K., Takahashi, H., Homma, T.
An experimental study of spinal cord evoked potentials and histologic changes
following spinal cord heating
Spine 14 (11): 1215- 9, 1989
101. Valcourt Valcourt U., Moustakas A.
BMP Signaling in Osteogenesis, Bone Remodeling and Repair
European Journal of Trauma 5: 464- 479, 2005
102. Vasconcelos, C., Gailloud, P., Beauchamp, N. J., Heck, D. V., Murphy, K. J.
Is percutaneous vertebroplasty without pretreatment venography safe? Evaluation of
205 consecutives procedures
AJNR 23, 913-17. 2002

103. Vasconcelos, C., Gailloud, P., Martin, J. B., Murphy K.J.

Transient arterial hypotension induced by polymethylmethacrylate injection during percutaneous vertebroplasty

J Vasc Interv Radiol 12:1001- 1002. 2001

104. Weill, A., Chiras, J., Simon, J. M., Rose, M., Sola- Martinez, T., Enkaoua, E.

Spinal metastases: Indications for and results of percutaneous injection of acrylic surgical cement

Radiology 199, 241-47. 1996

105. Wilkes, R. A., Mackinnon, J. G., Thomas, W. G.

Neurological deterioration after cement injection into a vertebral body

J Bone Joint Surg [Br] 76, 155. 1994

106. WHO

Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis

Technical report series. Geneva: WHO 1994

107. Wehrli, F. W., Ford, J. C., Haddad, J. G.

Osteoporosis: clinical assessment with quantitative MR imaging in diagnosis

Radiology 196, 631-41. 1995

8. Danksagung

Danke Herrn Professor Dipl. Ing. Dr. med. V. Jansson für die Möglichkeit, die Infrastruktur der Klinik nutzen zu können und Herrn Professor Dr. med. P. Müller für die Überlassung dieses interessanten Themas.

Ebenso bedanke mich herzlich bei Herrn Dr. med. Bernd Wegener, der mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand und ohne diesen die Durchführung der Dissertation nur sehr schwer möglich, auf keinen Fall aber so erfreulich, gewesen wäre.

Vielen Dank Herrn Privat-Dozent Dr. med. A. Büttner, der die Präparate zur Verfügung gestellt hat und der Firma Biomet für die Förderung des Projektes.

Mein besonderer Dank gilt auch meinem Ehemann Boris Zolyniak und unserem Freund Florian Metz für große und kleine Hilfen bei der gestalterischen Umsetzung dieser Arbeit.

Zuletzt ein großes Dankeschön an meinen Vater Georg Kratzer, nicht nur für die Ermöglichung des Studiums und Korrekturlesen dieser Arbeit, deren Fertigstellung er leider nicht mehr erleben konnte.